

温敏性聚乳酸类材料的合成与应用进展

肖 颖¹, 林建云¹, 杨崇岭^{2*}, 曹西颖¹, 李晓微¹, 吴若泓¹, 罗时荷^{1,3*}, 汪朝阳^{1,3*}

(1. 华南师范大学化学学院, 广州 510006; 2. 广东轻工职业技术学院, 广州 510300;

3. 广东省功能分子工程重点实验室(华南理工大学), 广州 510460)

摘要:温敏性材料能对温度的改变作出响应行为, 是环境响应型材料中的研究热点。聚乳酸是一类生物相容性和可降解性良好的聚酯, 在生物医用材料中应用广泛, 但其亲水性不佳、主链中缺乏反应活性官能团等缺陷限制了其在药物控释等领域的深入应用。通过功能化改性, 赋予聚乳酸温敏性, 得到的温敏性聚乳酸类材料可兼有两类材料的优异性质。目前, 温敏性聚乳酸类材料的制备, 多基于开环聚合法, 同时结合可逆加成-断裂链转移聚合、活性阳离子聚合、点击化学反应等合成策略。本文按照参与改性聚合物的不同进行分类, 综述了近年来温敏性聚乳酸材料的合成与应用。展望未来, 基于温敏性聚乳酸材料的多响应方向发展及相关材料制备方法的简化, 将是研究的重要方向。

关键词:聚乳酸; 温敏性; 环境响应型材料

引言

温敏性聚合物能对温度的变化作出响应, 表现为当温度到达临界溶解温度时, 会发生溶解度的变化, 由单相变为多相或多相变为单相^[1, 2]。因为其能仅根据人体温度与环境温度的差异实现稳定成膜、药物控制释放等功能, 温敏性聚合物常被生物医药领域用作伤口敷料、药物传递载体等^[3, 4], 且这一优异的特性使得其在环境响应型材料中占有重要地位^[5, 6]。

聚乳酸(PLA)是一种基于可再生资源的生物相容性很好的脂肪族聚酯^[7], 其可降解且降解产物对人体无毒^[8], 故在生物医药特别是药物载体领域有着广泛的应用^[9, 10]。但 PLA 存在着亲水性不足、大分子主链缺乏反应活性基团等缺陷, 使得其较难与体内分子表面形成分子识别和相互作用, 进而限制了其深层次与精细化的应用。因此, PLA 的功能化改性非常必要^[11, 12]。

通过常见有温敏性能的聚酰胺^[13]、聚酯^[14]等改性 PLA, 赋予 PLA 材料温敏性, 或由 PLA 直接参与温敏性聚合物新材料的形成, 均能得到温敏性 PLA 类材料, 使其可兼有两类材料的优异性质。控制合成中的各种因素, 还能具体地调节相变温度和凝胶模量^[15], 配合不同方向的应用。因此, 本文根据参与改性聚合物的不同分类, 综述了近年来温敏性 PLA 类材料的合成与应用进展, 重点关注简单易得的合成策略。

1 基于聚酰胺改性 PLA 的温敏性聚合物

聚酰胺类高分子同时具有亲水的酰胺键和疏水的烷基链^[16], 这种结构特征使得部分聚酰胺能根据

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.10.004

收稿: 2020-03-26; 修回: 2021-01-01;

基金项目: 国家自然科学基金项目(20772035), 广东省科技计划项目(2017A010103016), 广东省功能分子工程重点实验室资助课题(2017kf01), 广州市科技计划项目(202002030362), 广东省自然科学基金(2021A1515012342);

作者简介: 肖颖(1995-), 女, 硕士研究生, 从事生物基高分子材料的制备及其应用研究;

* 通讯联系人: 罗时荷(1986-), 女, 博士, 从事生物基高分子材料的制备及其应用研究。E-mail: pinky_r@163.com; 杨崇岭(1976-), 男, 博士, 教授, 从事高分子材料加工成型及功能化研究。E-mail: 2009103069@gdip.edu.cn; 汪朝阳(1970-), 男, 博士, 教授, 博导, 研究领域为有机功能材料。E-mail: wangzy@senu.edu.cn.

不同的环境温度呈现出不同的相变,表现出明显的温敏性特征^[17, 18]。若将这些聚酰胺用于改性 PLA,可赋予 PLA 温敏性,得到功能化的 PLA 材料。其中,聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)和聚 *N*-丙烯基己内酰胺(PNVCL),因二者有着和人体温度接近的低临界溶解温度(LCST)^[18~20],常用于改性 PLA,所得的温敏性 PLA 材料可用于高分子药物缓释体系。

1.1 使用聚 *N*-异丙基丙烯酰胺改性

N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)是温敏性聚合物合成中最常见的一种单体。基于 NIPAM 或其聚合物聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM),可以制备线型、星形等不同空间构型的温敏性 PLA 材料。其中,最常见的制备方式,是先合成羟基修饰的温敏性 PNIPAM,再以聚合物末端的羟基引发丙交酯(LA)的开环聚合,得到嵌段式的温敏性 PLA 材料。

例如,陕西师范大学罗延龄课题组^[21]以同时具有偶氮和羟基双官能团的 2,2'-偶氮(2-甲基-*N*-(2-羟基乙基)丙酰胺)(AMAD)为引发剂,通过自由基聚合(FRP)先得到一侧末端为羟基的 PNIPAM-OH,再由此进一步引发 Sn(Oct)₂ 催化的 LA 开环聚合(ROP),合成了嵌段共聚物 PNIPAM-*b*-PLA(见图 1)。所得的线型温敏性材料中,PLA 嵌段作为疏水内芯可负载疏水性药物,故该材料有望改善药物的水溶性而实现药物的温敏性响应释放。但不足的是,其 LCST 为 31~33℃,与 PNIPAM 的 32℃ 相近。

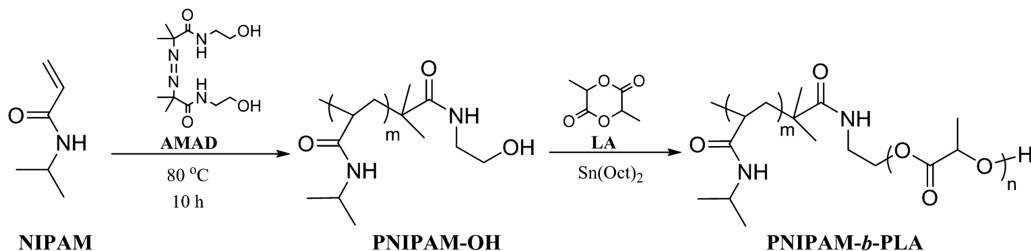


图 1 PNIPAM-*b*-PLA 的合成

Figure 1 Synthesis of PNIPAM-*b*-PLA

为便于载药胶束能在体内流动,特别是在高于体温的肿瘤组织内响应控释,罗延龄课题组还进一步引入了亲水性的第三单体以调升 LCST^[22]。例如,以丙烯酰胺(AM)为第三单体合成的温敏性嵌段共聚物 P(NIPAM-*co*-AM)-*b*-PLA(见图 2),其 LCST 可升至 43~54℃,高于 PNIPAM 和 PNIPAM-*b*-PLA 的。在后续载药对比实验中发现,对紫杉醇(PTX)的负载效果最好,载药量(LE)为 17%,包封率(EE)达 67%;且 MTT 细胞毒性试验结果表明,聚合物胶束具有良好的生物相容性^[23]。

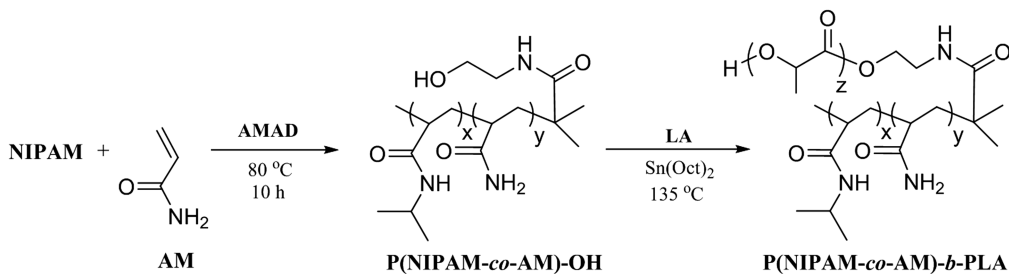


图 2 P(NIPAM-*co*-AM)-*b*-PLA 的合成

Figure 2 Synthesis of P(NIPAM-*co*-AM)-*b*-PLA

用类似的方法,宁夏医科大学苟国敬课题组^[24]以 *N,N*-二甲基丙烯酰胺(DMAM)为第三单体,合成了温敏性二嵌段聚合物 P(NIPAM-*co*-DMAM)-*b*-PLA,其 LCST 为 42℃。同时,为了提升药物运载时的靶向控释能力,该课题组进一步尝试将此嵌段聚合物搭载经双羟基氟尿嘧啶修饰的磁性粒子,制备了对磁热双重敏感的胶束。

其实,用一般引发剂(如偶氮二异丁腈, AIBN),辅以带有羟基的链转移剂(如 2-巯基乙醇, ME),也可得到末端羟基化的 PNIPAM,进而得到相应的温敏性 PLA 材料,如同济大学李建波课题组^[25]制备的嵌段聚合物 PNLA(见图 3)。采用静电纺丝技术将 PNLA 与 PLA 共混,可制成比表面积大、孔隙率高的复合材料,其负载利福平的 LE 达 8%;进一步的温度响应控释实验结果表明,40℃时的药物释放速率高于 25℃时的情况。

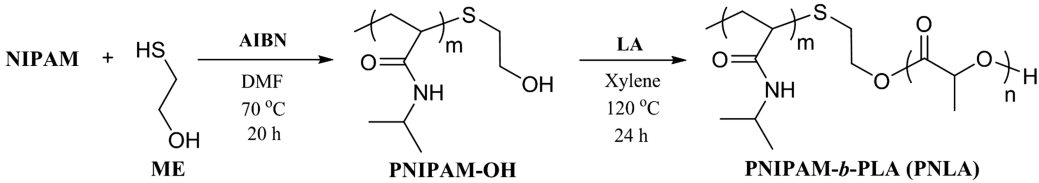


图 3 PNIPAM-*b*-PLA 的合成
Figure 3 Synthesis of PNIPAM-*b*-PLA

北京化工大学魏刚课题组^[26]则将链转移剂 ME 和引发剂 4,4'-偶氮双(4-氰基-1-戊醇)(ACP)结合,合成了双羟基末端的 HO-PNIPAM-OH,再以此引发 Sn(Oct)₂ 催化的 LA 开环聚合,最终可得 PLA-*b*-PNIPAM-*b*-PLA(见图 4)。尽管 HO-PNIPAM-OH 的 LCST 与 PNIPAM 一致(32℃),但疏水性 PLA 段在两端的引入,使得该三嵌段聚合物的 LCST 降低到 26℃左右。因此,通过调整 PNIPAM 和 PLA 的嵌段结构排布,可调节温敏性 PLA 材料的 LCST。

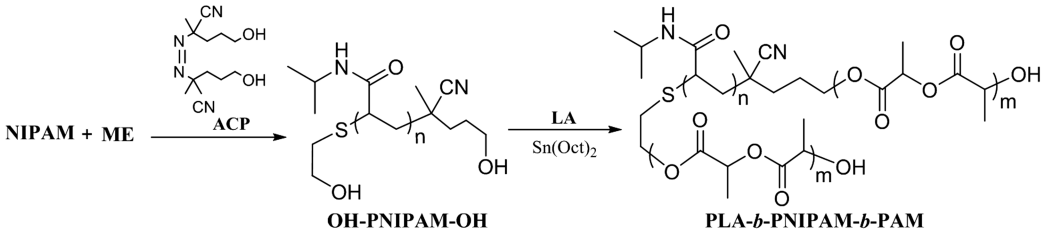


图 4 PLA-*b*-PNIPAM-*b*-PLA 的合成
Figure 4 Synthesis of PLA-*b*-PNIPAM-*b*-PLA

先由羟基化合物与 LA 的 ROP,制备出 PLA 类大分子单体后,再与 NIPAM 聚合,也是一种较为常见的获得温敏性 PLA 材料的方法。例如,北京化工大学石淑先课题组^[27]先经苄醇与 LA 的 ROP 得到只有一端为羟基的 PLA-OH,再用三硫代碳酸酯(TC)对其酯化,得到大分子单体 PLA-TC,最后经可逆加成-断裂链转移聚合(RAFT)得到 PLA-*b*-PNIPAM(见图 5)。研究表明,此系列 PLA-*b*-PNIPAM 的 LCST 为 24~28℃,环境温度高于此时,短 PNIPAM 链段的温敏性 PLA 材料形成胶束聚集的效果较好。

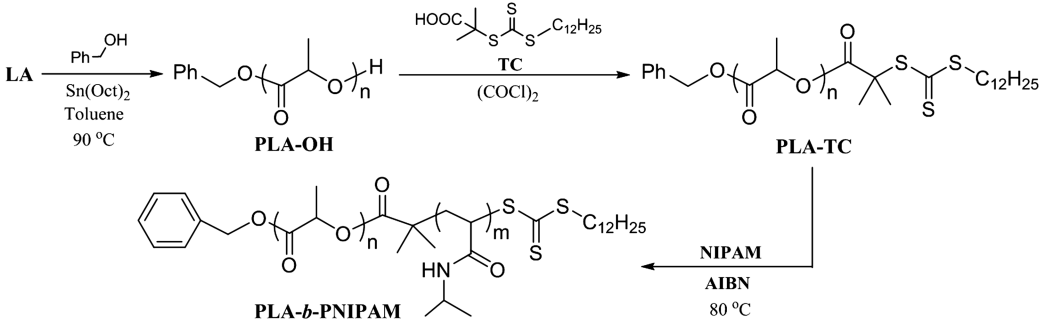


图 5 PLA-*b*-PNIPAM 的合成
Figure 5 Synthesis of PLA-*b*-PNIPAM

H型或四臂型的嵌段共聚物比线型聚合物具有更高的载药量和包封效率,可实现更持久的药物释放。例如,罗延龄课题组^[28]先用双末端羟基化的 HO-PLA-OH,与二氯乙酰氯发生酯化得到 Cl₂-PLA-Cl₂,再在 1,1,4,7,10,10-六甲基三亚乙基四胺(HMTETA)作为原子转移自由基聚合(ATRP)试剂存在的条件下引发 NIPAM 聚合,可得到 LCST 为 33~36℃的四臂星形聚合物(见图 6)。由于结构上比线型的温敏性 PLA 材料松散,故可与药物分子产生更强的相互作用,其将难溶于水的药物喜树碱(CPT)包封于疏水的 PLA 芯中,能有效保护 CPT 的活性内酯环不被水解。

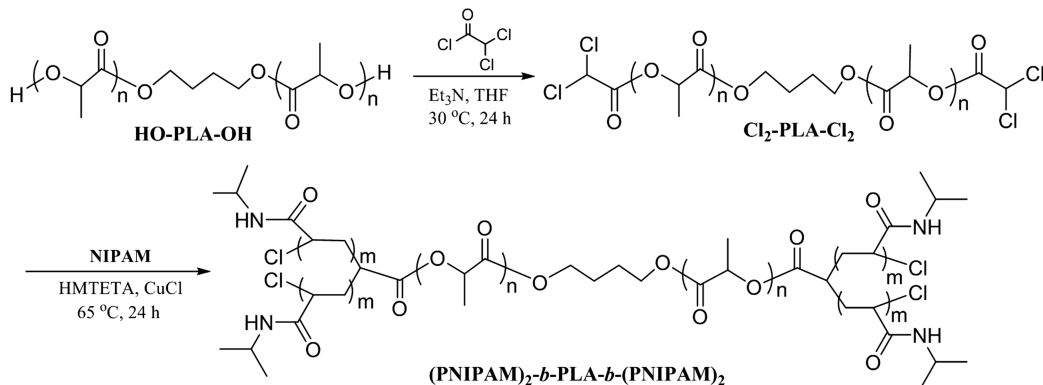


图 6 (PNIPAM)₂-PLA-(PNIPAM)₂ 的合成

Figure 6 Synthesis of (PNIPAM)₂-PLA-(PNIPAM)₂

其实,以多官能团化合物为核,引发 LA 开环聚合^[29],或与乳酸直接熔融聚合^[30, 31],是合成星形 PLA 材料最常见的方法^[32, 33],也可基于此制备星形的温敏性 PLA 材料。例如,江苏大学戴晓晖课题组^[34]以具有光敏性的四羟乙基端卟啉类化合物为引发剂,经 ROP 先制备星形卟啉核聚乳酸(SPPLA),再与苄基三硫代碳酸酯基丙酸(BSPA)酯化得 SPPLA-BSPA,其在 AIBN 的引发下与 NIPAM 进行 RAFT,最后得到共聚物 SPPLA-PNIPAM(见图 7)。实验表明,随着 PNIPAM 嵌段长度的减小,SPPLA-PNIPAM 在水溶液中的形貌由球形胶束向虫状胶束、囊泡依次转化,LCST 对应为 38℃、37℃、36℃。有趣的是,该胶束可对光照发生选择性聚集,故有望形成光、热双重响应的药物传递系统。

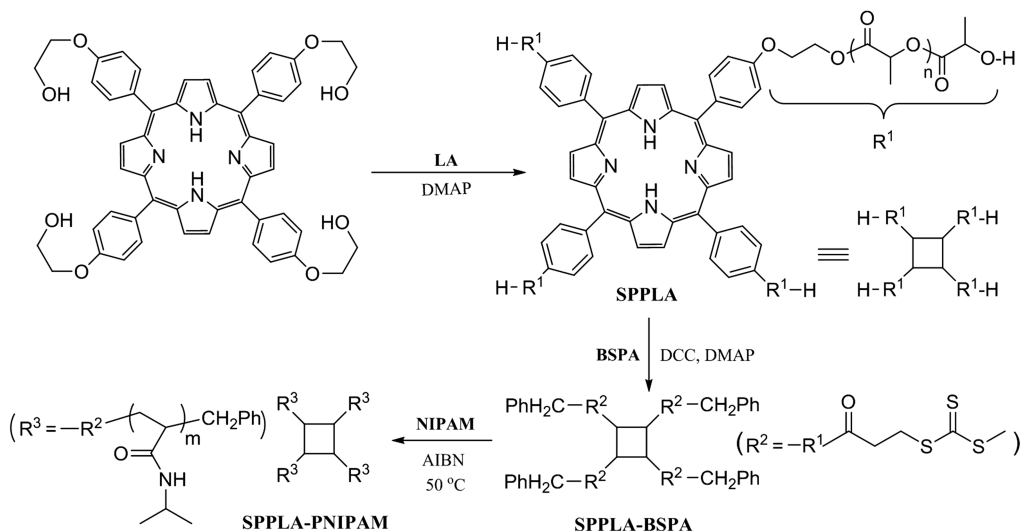


图 7 SPPLA-PNIPAM 的合成

Figure 7 Synthesis of SPPLA-PNIPAM

另外,通过温敏性聚酰胺与 PLA 交联,也可功能化改性 PLA,得到温敏性 PLA 材料。韩国 Song 课

题组^[35]以硫酸铵为引发剂,使 AM 和 NIPAM 聚合得到 PNIPAM-*co*-PAAM,再加入 PLA 及交联剂 *N*, *N*-亚甲基双丙烯酰胺,得到温敏性 PLA 材料。由于疏水性 PLA 的掺入,所得材料的 LCST 低于 NIPAM。药物释放实验证明,5-氟尿嘧啶(5-FU)可被包封于材料形成的水凝胶中,EE 可达 62%~81%,且 5-FU 含量高的水凝胶比 5-FU 含量低的水凝胶药物释放速度更快。

1.2 使用聚 *N*-乙基己内酰胺改性

N-乙基己内酰胺(NVCL)也是一种常用于合成温敏性聚合物的酰胺类单体,其形成的聚(*N*-乙基己内酰胺)(PNVCL)不仅可对温度发生响应,且在体内降解后不会产生小分子胺^[36, 37]。基于该特性,使用 NVCL 或 PNVCL 改性 PLA,可得到整体低毒性的温敏性 PLA 材料。该类材料的制备方法与使用 PNIPAM 改性时类似。

例如,云南师范大学毕韵梅课题组^[38]以十二烷基醇引发 LA 的 ROP,所得 PLA-OH 的端羟基酯化后生成大分子引发剂 PLA-Cl,以其引发 NVCL 共聚,即得温敏性二嵌段聚合物 PLA-*b*-PNVCL(见图 8)。研究表明,该共聚物的 LCST 的变化范围是 31℃~35℃,随着 PNVCL 嵌段长度的增加,LCST 会升高,这是因为 PNVCL 增多会导致氢键与周围水分子的相互作用增强,使氢键断裂、聚合物析出过程的温度有所增加。

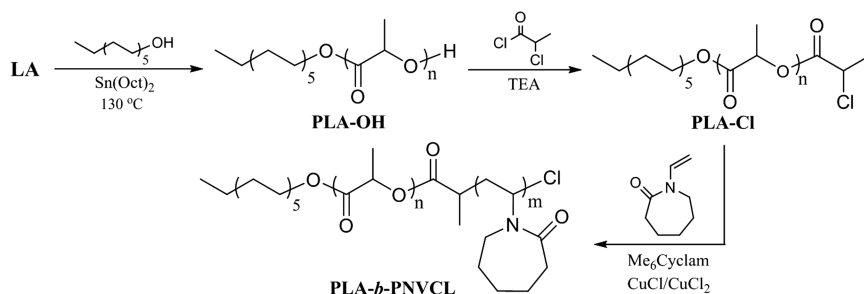


图 8 PLA-*b*-PNVCL 的合成

Figure 8 Synthesis of PLA-*b*-PNVCL

点击化学作为一类高效的模块化反应^[39, 40],已应用于制备功能化的 PLA 材料^[41, 42],也适用于以 PNVCL 改性 PLA 的过程。例如,辽宁大学张国林课题组^[43]先通过 FRP 和酯化反应合成了带有炔基的 PNVCL,再通过 ROP 合成带有叠氮基团的 PLA,使所得的二个高分子单体进行点击反应,最后即得 PNVCL-*b*-PLA(见图 9)。所得温敏性 PLA 材料的 LCST 范围为 36℃~39℃,具体值可以通过 PNVCL 链段的长短以及共聚物的浓度来调控。

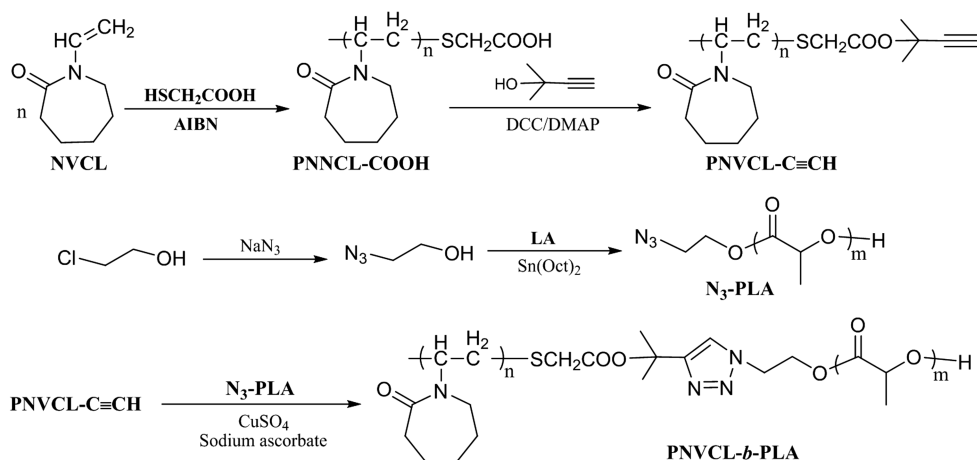


图 9 PNVCL-*b*-PLA 的合成

Figure 9 Synthesis of PNVCL-*b*-PLA

2 基于聚醚类改性 PLA 的温敏性聚合物

具有热致凝胶化特性的聚醚/聚酯类共聚物被认为是极有应用前景的医用材料,其体系中适度的两亲性是共聚物产生温度响应的关键^[44]。基于此种共聚物模型,利用温敏性聚醚改性 PLA^[45],或是利用聚醚与 PLA 直接形成亲疏水平衡的共聚物^[46],都可得到具有溶液-凝胶相态变化的温敏性 PLA 材料。

2.1 使用聚乙烯基醚改性

日本 Aoshima 课题组^[47]研究发现,带有乙氧基的聚乙烯基醚(PVE)类物质在水中具有热响应。例如,聚甲氧基乙基乙烯基醚(PMOVE)、聚乙氧基乙基乙烯基醚(PEOVE)、聚 2-(2-乙氧基)乙氧基乙基乙烯基醚(PEOEVE)等(见图 10)^[48],它们的相变温度随侧链乙氧基所连结构的不同而有所区别。因此,基于活性阳离子聚合法适用于乙烯基醚的特性^[49],通常利用该方法与 ROP 结合,使用上述的 PVE 改性 PLA,制备温敏可降解的 PLA 材料。

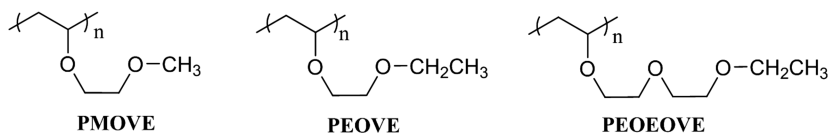


图 10 不同 PVE 的结构式
Figure 10 Structure of different PVE

例如,该课题组^[50]以 THF/SnCl₄ 为引发体系,在 2,6-二叔丁基吡啶(DTBP)和 2-乙酰氧乙氧基乙酸乙酯(AcOEa)存在的条件下,使甲氧基乙基乙烯基醚(MOVE)发生活性阳离子聚合得到 α -末端为乙酰氧基的 PVE,其水解可脱去乙酰基,得到羟基末端的大分子引发剂 MI-1;再使用 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)引发 MI-1 和 LA 的 ROP,便能制备得到 PMOVE-*b*-PLA(见图 11)。PMOVE-*b*-PLA 的溶液在 50℃ 以下时成凝胶态,升温会变成略微浑浊的溶液,继续升至 70℃ 会出现沉淀。若嵌段聚合物中 PLA 链段较长,则会发生不可逆的沉淀,这可能归因于 PLA 段形成了结晶。

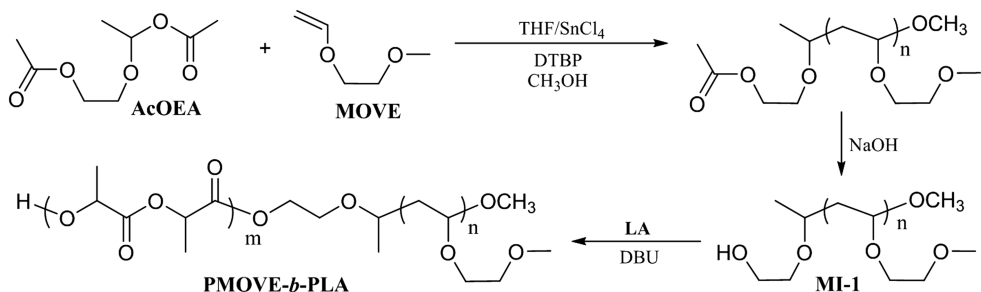


图 11 PMOVE-*b*-PLA 的合成
Figure 11 Synthesis of PMOVE-*b*-PLA

2.2 使用 pluronic 改性

Pluronic(又称 poloxamer)是一种商用的聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇(PEG-PPG-PEG)三嵌段共聚醚,也是一类经 FDA 批准使用的药用高分子^[51, 52]。Pluronic 根据其平均分子量和结构中 PEG 的百分含量,可划分成不同的型号,如常见的 Pluronic L35($M_n = 1900$, PEG% = 50%)和 Pluronic L64($M_n = 2900$, PEG% = 40%)^[53]。在一定的浓度范围内,Pluronic 水溶液能发生温度敏感的溶液-凝胶转变^[54, 55],故可利用其制备温敏性的 PLA 材料。

例如,四川大学郭刚课题组^[53]利用 Pluronic L64 和 LA 进行开环共聚,合成了嵌段共聚物 PLA-L64-PLA(见图 12)。所得的 PLA-L64-PLA 在室温下呈可注射的流动溶液,在生理温度下则能形成不流动的

凝胶。基于此特性,该课题组将携有药物粒子的 PLA-L64-PLA 用于腹腔注射,以期达到较好的药物缓释效果。

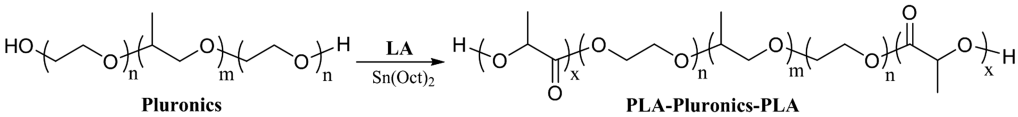


图 12 PLA-Pluronics-PLA 的合成
Figure 12 Synthesis of PLA-Pluronics-PLA

2.3 使用聚乙二醇的二元改性

聚乙二醇(PEG)是一种经 FDA 批准用于生物医药领域的可降解高分子,基于 PEG 形成的适度两亲性的 PEG/聚酯类嵌段共聚物,其水溶液体系能随温度的升高表现出溶液-凝胶的转变,是热致凝胶领域的一类关注重点^[56]。因此,可利用 PEG 对 PLA 进行改性,以获得具有良好生物相容性和可降解性的温敏性 PLA 材料。

此类温敏性 PLA 材料通常均可用常规的 ROP 制备,且根据作为引发剂的 PEG 是否封端,能得到不同的嵌段结构。例如,四川大学钱志勇课题组^[57]利用甲氧基封端 PEG(MPEG)引发 LA 的 ROP(见图 13),可得到二嵌段的甲氧基聚乙二醇-聚乳酸(MPEG-PLA)。所得的 MPEG-PLA 可在 35℃左右发生溶液-凝胶的相态转变,其有作为手术后抗粘连屏障的巨大潜力。

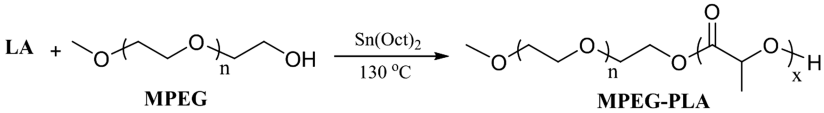


图 13 MPEG-PLA 的合成
Figure 13 Synthesis of MPEG-PLA

若是直接利用 PEG 两端的羟基来引发 LA 的 ROP,则得到三嵌段的 PLA-PEG-PLA(见图 14)。潍坊学院郭庆发课题组^[58]发现,所得的 PLA-PEG-PLA 水溶液体系能在较低和较高的温度下自由流动,但在 37℃左右可变为不流动的凝胶。对其搭载经修饰的 DOX 药物粒子缓释效果进行研究,发现温敏性材料 PLA-PEG-PLA 有利于实现药物的持续释放。

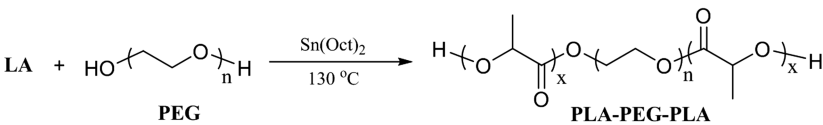


图 14 PLA-PEG-PLA 的合成
Figure 14 Synthesis of PLA-PEG-PLA

浙江大学潘鹏举课题组^[59]也用同样的方法合成了 PLA/PEG 嵌段聚合物,但他们的研究进一步揭示了 LA 构型所带来的影响。不同构型 LA 能得到 PLLA 和 PDLA 两种对映体,其两种对映体在共混和嵌段共聚物中可形成立构复合结晶,从而促进凝胶化的相变发生^[60]。通过将 PEG-PDLA 二嵌段共聚物和 PLLA-PEG-PLLA 三嵌段共聚物的胶束溶液共混,可以制备溶液-凝胶相转变时间仅需 10s 的温敏性 PLA 材料^[61]。

2.4 使用聚乙二醇的其它改性

事实上,基于 PEG 引入第三组分制备温敏性 PLA 材料更为常见,特别是利用 PLA 的共聚酯与 PEG 进行嵌段聚合报道较多^[62]。较为典型的就是通过引入乙交酯(GA)得到 PLGA 后,再将其作为疏水的嵌段与 PEG 共同制备温敏性 PLA 材料^[63]。其中,PLGA 作为一种具有良好的生物相容性和生物可再吸收性的脂肪族共聚酯,同样也是一类经 FDA 批准使用的药用辅料^[64]。

利用常见的 ROP 手段,使 GA、LA 与 MPEG 或 PEG 反应,在高温和氮气气氛下经 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 催化,可得到 PLGA-PEG-PLGA^[65] 或 PLGA-MPEG^[66] (见图 15)。该类材料的溶液-凝胶相变具有可逆性,随温度升高,会依次展现溶液-凝胶、凝胶-沉淀的相转变;并且,溶液-凝胶的相转变温度会随浓度升高而降低,凝胶-沉淀的相转变温度则随浓度升高而升高^[67]。对于此类能成凝胶的温敏性 PLA 材料,复旦大学丁建东课题组^[68] 进行的探索居多,应用研究则涵盖了载药系统^[69~71]、医用敷料^[72]、组织支架^[73] 等多个生物医学方面。

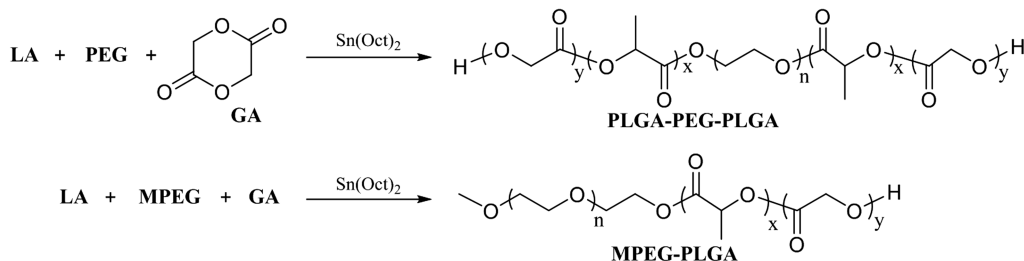


图 15 PLGA-PEG-PLGA 与 PLGA-MPEG 的合成

Figure 15 Synthesis of PLGA-PEG-PLGA and PLGA-MPEG

类似地,也可引入 β -丁内酯(β -BL),其与 LA 形成共聚酯 PBLA,亦可用于制备基于 PEG 的温敏性 PLA 类材料。例如,中国药科大学涂家生课题组^[74] 以 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂,将 β -BL 与 LA、PEG 一起反应,经一步的 ROP 过程制备出 PBLA-PEG-PBLA。此三嵌段共聚物的不同浓度溶液能在 $33^\circ\text{C} \sim 38^\circ\text{C}$ 时发生溶胶-凝胶相变,且随着温度的升高还能表现出凝胶-沉淀相变。此外,聚合物溶液浓度越高,形成水凝胶的速度越快,抗稀释能力越强。

也可利用 ϵ -己内酯(ϵ -CL)作为第三单体,将其与 LA、PEG 共同经历一步的常规 ROP,得到共聚酯 PCLA 嵌段的 PCLA-PEG-PCLA^[75]。但若结合偶联试剂,分次进行 ROP,将可得到含有聚己内酯(PCL)链段的多嵌段共聚物。例如,美国的 Mitra 课题组^[76] 以 MPEG 为引发剂, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂,在加入 ϵ -CL 完成一次 ROP 后,再加入 LA 进行下一步的 ROP,合成共聚物 MPEG-PCL-PLA。以之为大分子中间体,再利用了环己烷二异氰酸酯(HMDI)进行偶联,最后得到 MPEG-PCL-PLA-PCL-MPEG (见图 16)。该五嵌段共聚物同样有着可逆的溶液-凝胶相转变性能,能作为药物载体,有望用于治疗眼部疾病。

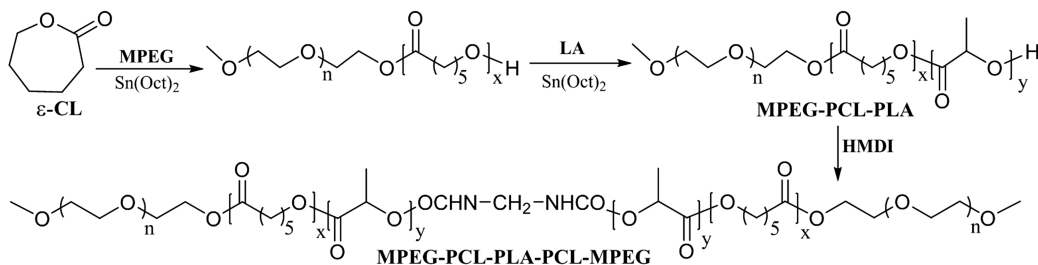


图 16 MPEG-PCL-PLA-PCL-MPEG 的合成

Figure 16 Synthesis of MPEG-PCL-PLA-PCL-MPEG

氨基酸也可以作为第三单体引入,制备基于 PEG 的温敏性 PLA 类材料。例如,中国电子科技大学郝建原课题^[77] 以 L-亮氨酸和 D,L-乳酸为原料, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂,先在真空条件下熔融缩聚,得到共聚物 $\text{P}(\text{L-co-LA})$,再加入 PEG 酯化得到 $\text{P}(\text{L-co-LA})$ -*b*-PEG-*b*- $\text{P}(\text{L-co-LA})$ (见图 17)。所得的多嵌段共聚物水溶液能在 $25^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ 左右出现明显的溶液-凝胶过渡,且随着共聚物浓度的增加而相变温度降低。此外,在高于 $40^\circ\text{C} \sim 45^\circ\text{C}$ 时,还可观察到凝胶变为沉淀。引入氨基酸这一第三单体后,材料与药物或细胞的相互作用能得到增强,将有望应用于组织工程支架等方面。

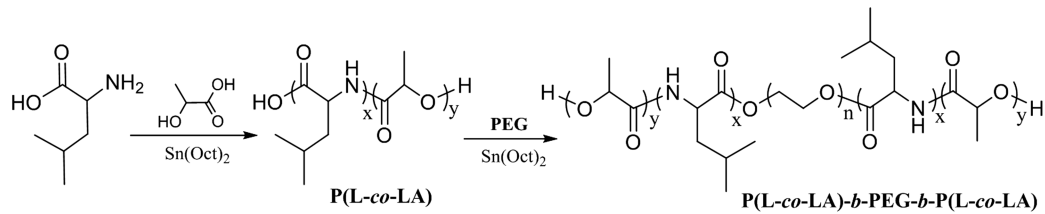


图 17 $\text{P(L-co-LA)-b-PEG-b-P(L-co-LA)}$ 的合成

Figure 17 Synthesis of $\text{P(L-co-LA)-b-PEG-b-P(L-co-LA)}$

还可以用其它方法在 PLA 温敏性材料的合成中引入氨基酸,并利用其引入的氨基调节材料的相变温度和相变过程。例如,土耳其 Mert 课题组^[78]首先利用(S)-(-)-4-氨基-2-羟基丁酸、氯甲酸苄酯(CBz-Cl)、2-溴丙酰溴等原料,经一系列反应步骤,得到氨基被 CBz 保护的 LA 类交酯,使其与普通的 LA 一起,以 MPEG 引发 ROP,可得到含有 PLA、PEG 结构的嵌段聚合物,最后脱去保护基团 CBz,生成氨基功能化的 MPEG-PLA(见图 18)。由于氨基的引入,此时材料的响应温度为 42℃ 左右,发生的是凝胶到溶液的转变。

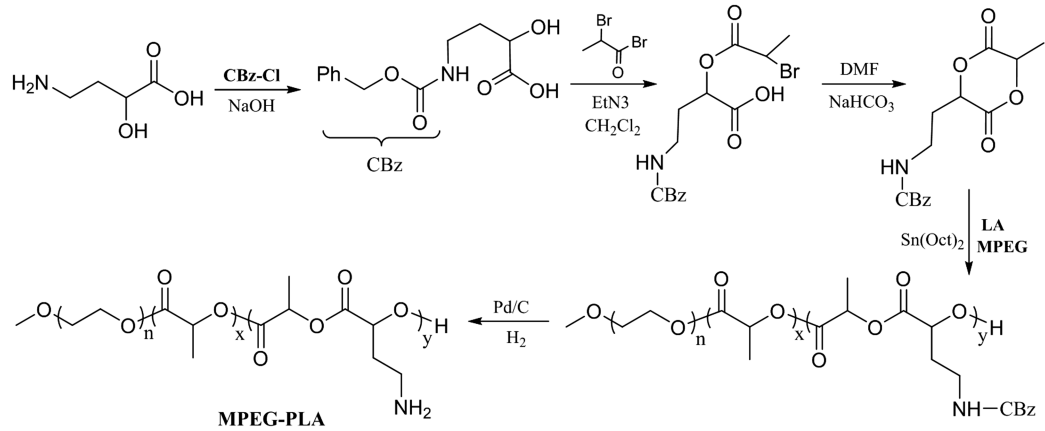


图 18 氨基功能化的 MPEG-PLA 共聚物的合成

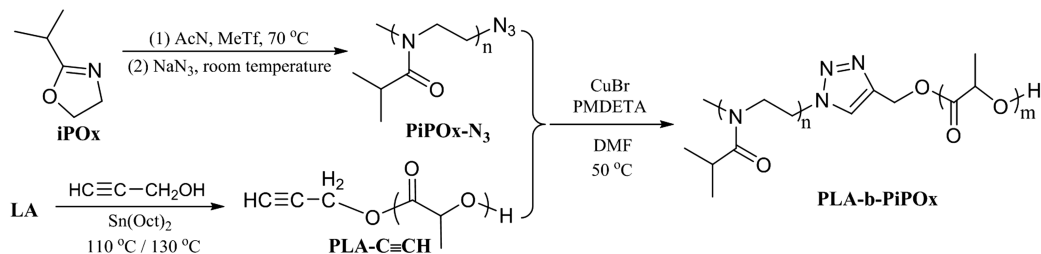
Figure 18 Synthesis of amino-functionalized MPEG-PLA copolymer

3 基于其它聚合物的 PLA 温敏性材料

由 2-噁唑啉聚合得到的聚(2-噁唑啉),是一类具有拟聚肽结构的高分子材料,其拥有着比 PEG 更低的毒性和更高的亲水性,可作 PEG 的替代材料^[79]。此类材料中,聚(2-异丙基-2-噁唑啉)(PiPOx)^[80]和聚(2-乙基-2-噁唑啉)(PEtOx)^[81]已被证实具有温度响应的特性。因此,基于二者改性 PLA 得到的温敏性材料,不仅具有良好的生物相容性,还兼有低粘度、高稳定性等优异的理化性质^[82]。

在合成时,通常环状单体各自进行 ROP,再通过偶联步骤将不同链段结合在一起,得到最终的目标聚合物。例如,芬兰 Tenhu 课题组^[83]以三氟甲磺酸甲酯(MeTf)作为引发剂,使 2-异丙基-2-噁唑啉(iPOx)发生阳离子开环聚合,并衍生得到叠氨基端的聚(2-异丙基-2-噁唑啉),再将其与经由 ROP 得到的炔基端 PLA 发生点击化学反应,即得所需聚乳酸-聚(2-异丙基-2-噁唑啉)(PLA-b-PiPOx)(见图 19)。所得 PLA-b-PiPOx 的 LCST 为 50℃ 左右,其相变为不可逆的过程。

基于 2-噁唑啉和 LA,也可制备多嵌段的温敏性 PLA 类材料。例如,北京大学刘艳课题组^[84]先使 2-乙基-2-噁唑啉(EtOx)在对甲苯磺酸甲酯(MeOTs)的引发下发生阳离子开环聚合,在得到具有羟基末端的聚(2-乙基-2-噁唑啉)(PEtOx-OH),再用其引发 LA 的 ROP 以获得二嵌段的 PEtOx-PLA,最后通过

图 19 PLA-*b*-PiPOx 的合成Figure 19 Synthesis of PLA-*b*-PiPOx

己二酰氯进行偶联,即得 PEtOx-PLA-PEtOx(见图 20)。研究表明,PEtOx-PLA-PEtOx 的相变可逆,升温至 35℃左右可发生溶液-凝胶的转变,继续升高温度则又能转化成溶液或沉淀,具体相变温度可通过溶剂、嵌段比例来调节。

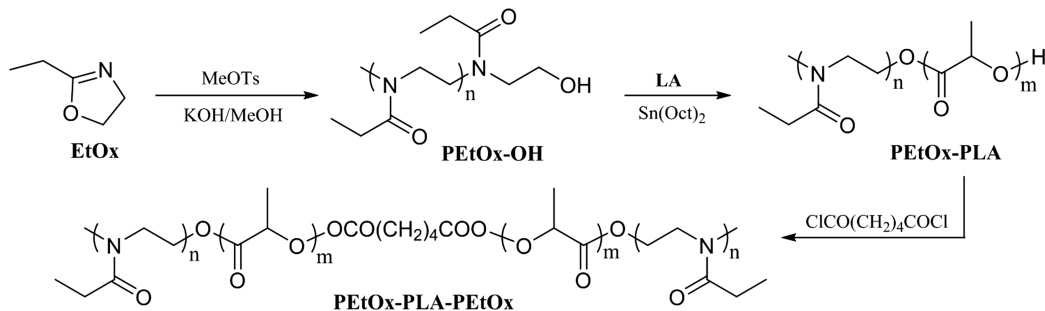


图 20 PEtOx-PLA-PEtOx 的合成

Figure 20 Synthesis of PEtOx-PLA-PEtOx

4 结束语

总之,通过赋予 PLA 温敏性以达到改性目的的研究一直在不断的发展,选择用于改性的物质也变得更加的多样化。人们在追求温敏性 PLA 材料拥有更好的药物缓释性能和生物活性的同时,也开始关注多重响应的发展^[13, 24, 34, 35, 63]和制备方法的便捷。然而,就目前的报道来看,温敏性 PLA 材料的合成基本都是基于 ROP 过程,若能在这一步骤上在确保温敏改性的同时有所简化,则制备工艺的便捷性将得到很好的发展。因此,利用乳酸直接熔融聚合^[8]进行温敏性 PLA 材料的制备,值得深入研究。

参考文献:

- [1] Yoyev S, Shabtay-Orbach A, Nyska A, Mizrahi B. Toxicol Pathol, 2019, 47(3): 426~432.
- [2] You K, Wen G, Skandalis A, Pispas S, Yang S, Li H, Sun Z. J Phys Chem C, 2019, 123(16): 10435~10442.
- [3] Mohammadi M, Patel K, Alaie S P, Shmueli R B, Besirli C G, Larson R G, Green J J. Acta Biomater, 2018, 73: 90~102.
- [4] Chen C H, Chen S H, Mao S H, Jeong B. Carbohydr Polym, 2017, 173: 721~731.
- [5] Guan G, Wu M, Han M Y. Adv Funct Mater, 2019, 30(2): 1903439.
- [6] Zhang A, Jung K, Li A, Liu J, Boyer C. Curr Pharm Design, 2019, 25(24): 2609~2615.
- [7] Beltrán F R, Climent-Pascual E, María U, Urreaga J. Polym Degrad Stab, 2020, 171: 109045.
- [8] 林建云, 罗时荷, 杨丽庭, 王能, 郭昕妍, 陈雷, 汪朝阳. 高分子通报, 2019, 7: 1~12.
- [9] Thauvin C, Schwarz B, Delie F, Allémann E. Int J Pharm, 2018, 548(2): 771~777.
- [10] 罗时荷, 景乐, 王群芳, 吴静柔, 吴浩, 郭丹曼, 全丽娇, 汪朝阳. 高分子通报, 2018, 2: 9~21.
- [11] Sprott M R, Gallego-Ferrer G, Dalby M J, Salmeron-Sanchez M, Cantini M. Adv Healthc Mater, 2019, 8(3): 1~12.
- [12] Schmitt V, Kesch C, Jackson J K, Bidnur S, Beraldi E, Yago V, Gleave M E. Pharm Res, 2020, 37(3): 36~48.

- [13] Zhao H L, Tao L, Yu R, Yuan R H, Lan M B. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(8): 5553~5558.
- [14] Luo L, Zhang Q, Luo Y, He Z, Tian X, Battaglia G. *J Control Release*, 2019, 298: 99~109.
- [15] Cho H, Gao J, Kwon G S. *J Control Release*, 2016, 240: 191~201.
- [16] Seidi F, Heshmati P. *Chin J Polym Sci*, 2015, 33(1): 192~202.
- [17] Elashnikov R, Slepíčka P, Rimpelova S, Ulbrich P, Švorčík V, Lyutakov O. *Mater Sci Eng C-Mater Biol Appl*, 2017, 72: 293~300.
- [18] Amantea B E, Piazza R D, Chacon J R V, Santos C C, Costa T P, Rocha C O, Marques R F C. *Colloids Surf A-Physicochem Eng Asp*, 2019, 575: 18~26.
- [19] Alexander A, Khan J, Saraf S, Saraf S. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(3): 575~585.
- [20] Kuang C, Yusa S, Sato T. *Macromolecules*, 2019, 52(13): 4812~4819.
- [21] Xu F, Yan T T, Luo Y L. *Macromol Res*, 2011, 19(12): 1287~1295.
- [22] Xu F, Yan T T, Luo Y L. *J Bioact Compat Polym*, 2013, 28(1): 66~85.
- [23] Xu F, Zhang B X, Luo Y L. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2014, 24(2): 136~142.
- [24] Zhang M, Jin X Q, Gou G J. *J Biomater Sci-Polym Ed*, 2016, 27(8): 773~791.
- [25] Li J B, Peng C W, Wang Z M, Ren J. *RSC Adv*, 2018, 8(31): 17551~17557.
- [26] Li P, Zhang Z F, Su Z Q, Wei G. *J Appl Polym Sci*, 2017, 134(37): 45304.
- [27] Gong H L, Lei L, Shi S X, Xia Y Z, Chen X N. *Nanosci Nnotechnol*, 2018, 18(5): 3266~3273.
- [28] Luo Y L, Yang X L, Xu F, Chen Y S, Ren-Ting Z M. *J Appl Polym Sci*, 2013, 130(6): 4137~4146.
- [29] 罗玉芬, 汪朝阳, 宋秀美, 毛郑州. *化学进展*, 2008, 20(10): 1578~1587.
- [30] Wang Z Y, Luo Y F, Ye R R, Song X M. *J Polym Res*, 2011, 18(4): 499~508.
- [31] Luo S H, Wang Z Y, Mao C X, Huo J P. *J Polym Res*, 2011, 18(6): 2093~2102.
- [32] Luo Y F, Wang Z Y, Ye R R, Luo S H, Yang L T. *J Appl Polym Sci*, 2011, 119(4): 1883~1888.
- [33] Luo S H, Wang Q F, Xiong J F, Wang Z Y. *J Polym Res*, 2012, 19(9): 9962~9970.
- [34] Dai X H, Jin H, Cai M H, Wang H, Zhou Z P, Pan J M, Sun L. *React Funct Polym*, 2015, 89: 9~17.
- [35] Prabhakar M N, Sudhakara P, Subha M C S, Rao K C, Song J I. *Polym-Plast Technol Eng*, 2015, 54(16): 1704~1714.
- [36] Cortez-Lemus N A, Licea-Claverie A. *Prog Polym Sci*, 2016, 53: 1~51.
- [37] Mohammed M N, Yusoh K B, Shariffuddin J H B H. *Mater Express*, 2018, 8(1): 21~34.
- [38] Yang Y Z, Li J, Hu M Q, Chen L, Bi Y M. *J Polym Res*, 2014, 21(9): 549.
- [39] Tan Y H, Li J X, Xue F L, Qi J, Wang Z Y. *Tetrahedron*, 2012, 68(13): 2827~2843.
- [40] Zhang Q, Ren H, Baker G L. *Polym Chem*, 2015, 6(8): 1275~1285.
- [41] Yan J, Spontak R J. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, 7(12): 10830~10839.
- [42] Luo S H, Wu Y C, Cao L, Lin, J Y, Gao J, Chen S X, Wang Z Y. *Macromol Chem Phys*, 2019, 220(5): 1800475.
- [43] Wu Q H, Yi J, Wang S Y, Liu D L, Song X M, Zhang G L. *Polym Bull*, 2015, 72(6): 1449~1466.
- [44] 崔书铨, 俞麟, 丁建东. *高分子学报*, 2018, 8: 997~1015.
- [45] Jain D S, Bajaj A N, Athawale R B, Shikhande S S, Pandey A, Goel P N, Raut P. *Mater Sci. Eng C-Mater Biol Appl*, 2016, 63: 411~421.
- [46] Schaefer E, Abbaraju S, Walsh M, Newman D, Salmon J, Amin R, Gilger B. *J Drug Delivery*, 2016, 2016: 2407459.
- [47] Yoshimitsu H, Kanazawa A, Kanaoka S, Aoshima S. *Macromolecules*, 2012, 45(23): 9427~9434.
- [48] Shimomoto H, Kanaoka S, Aoshima S. *J Polym Sci Pol Chem*, 2012, 50(19): 4137~4144.
- [49] Yokota D, Kanazawa A, Aoshima S. *Macromolecules*, 2019, 52(16): 6241~6249.
- [50] Seki Y, Kanazawa A, Kanaoka S, Fujiwara T, Aoshima S. *Macromolecules*, 2018, 51(3): 825~835.
- [51] Wu Y L, Chen X, Wang W, Loh X J. *Macromol Chem Phys*, 2016, 217(2): 175~188.
- [52] Kim H A, Lee H J, Hong J H, Moon H J, Ko D Y, Jeong B. *Biomacromolecules*, 2017, 18(7): 2214~2219.
- [53] Fan R, Tong A, Li X, Gao X, Mei L, Zhou L, Guo G. *Int J Nanomed*, 2015, 10: 7291~7350.
- [54] Lee G, Choi E, Yang S, Cho E B. *J Phys Chem C*, 2018, 122(8): 4507~4516.
- [55] Moon H J, Ko D Y, Park M H, Joo M K, Jeong B. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(14): 4860~4883.
- [56] Chen X, Li F, Feng L L, Yu L, Ding J D. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, 13(11): 1357~1368.
- [57] Fu S Z, Li Z, Fan J M, Meng X H, Shi K, Qu Y, Qian Z Y. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(3): 427~435.
- [58] Guo Q F, Cao H, Li X H, Liu S W. *Mater Technol*, 2015, 30(5): 294~300.
- [59] Mao H L, Shan G R, Bao Y Z, Wu Z L, Pan P J. *Soft Matter*, 2016, 12(20): 4628~4637.

- [60] Ma C L, Pan P J, Shan G R, Bao Y Z, Fujita M, Maeda M. *Langmuir*, 2015, 31(4): 1527~1536.
- [61] Mao H L, Pan P J, Shan G R, Bao Y Z. *J Phys Chem B*, 2015, 119(21): 6471~6480.
- [62] Vojtova L, Michlovska L, Valova K, Zboncak M, Trunec M, Castkova K, Lukasova V. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 391~411.
- [63] Cricchio V, Best M, Reverchon E, Maffulli N, Phillips G, Santin M, Della Porta G. *J Pharm Sci*, 2017, 106(8): 2097~2105.
- [64] Lai P L, Hong D W, Ku K L, Lai Z T, Chu I M. *Nanomed-Nanotechnol Bio Med*, 2014, 10(3): 553~560.
- [65] Oborná J, Mravcová L, Michlovská L, Vojtová L, Vávrová M. *Express Polym Lett*, 2016, 10(5): 361~372.
- [66] Yang T I, Huang Y C, Yang S C, Yeh J M, Peng Y Y. *Mater Chem Phys*, 2015, 152: 158~166.
- [67] Chen Y P, Li Y Z, Shen W J, Li K, Yu L, Chen Q H, Ding J D. *Sci Rep*, 2016, 6: 31593~31605.
- [68] Luan J B, Zhang Z, Shen W J, Chen Y P, Yang X W, Chen X B, Yu L, Sun J, Ding J D. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(36): 30235~30246.
- [69] Chen X B, Wang M L, Yang X W, Wang Y B, Yu L, Sun J, Ding J D. *Theranostics*, 2019, 9(21): 6080~6098.
- [70] Xie B B, Jin L, Luo Z C, Yu J, Shi S, Zhang Z L, Shen M X, Chen H, Li X Y, Song Z M. *Int J Pharm*, 2015, 490(1/2): 375~383.
- [71] Yu L, Xu W, Shen W J, Cao L P, Liu Y, Li Z S, Ding J D. *Acta Biomater*, 2014, 10(3): 1251~1258.
- [72] Sun X, Yu L, Zhu J, Zu S, Ding J D, Liu Y. *J Canc Res Ther*, 2019, 15(2): 415~419.
- [73] Chamradová I, Vojtová L, Částková K, Diviš P, Peterek M, Jančár J. *Colloid Polym Sci*, 2017, 295(1): 107~115.
- [74] Wang Q Y, Sun C M, Xu B H, Tu J S, Shen Y. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 59~69.
- [75] Petit A, Müller B, Meijboom R, Bruin P, van de Manakker F, Versluijs-Helder M, Vermonden T. *Biomacromolecules*, 2013, 14(9): 3172~3182.
- [76] Agrahari V, Agrahari V, Hung W T, Christenson L K, Mitra A K. *Mol Pharm*, 2016, 13(9): 2912~2922.
- [77] Zhu M, Zhou M, Liu Y, Hao J Y. *Chem Lett*, 2015, 44(9): 1191~1193.
- [78] Arıcan M O, Erdoğan S, Mert O. *Macromolecules*, 2018, 51(8): 2817~2830.
- [79] Lezov A A, Gubarev A S, Podsevalnikova A N, Senchukova A S, Lebedeva E V, Dudkina M M, Gorshkova Y E. *Colloid Polym Sci*, 2019, 297(2): 285~296.
- [80] Pooch F, Sliepen M, Knudsen K D, Nyström B, Tenhu H, Winnik F M. *Macromolecules*, 2019, 52(3): 1317~1326.
- [81] Wang X N, Wang Y, Yan M, Liang X Y, Zhao N, Ma Y T, Gao Y C. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(2): 1~8.
- [82] Nam J, Jung Y, Joe J, Senchukova A S, Lebedeva E V, Dudkina M M, Gorshkova Y E. *Polym Chem*, 2018, 9(26): 3662~3666.
- [83] Pooch F, Sliepen M, Svedström K J, Korpi A, Winnik F M, Tenhu H. *Polym Chem*, 2018, 9(14): 1848~1856.
- [84] Wang X, Li X, Li Y, Zhou Y, Fan C, Li W, Ma S, Fan Y, Huang Y, Li N, Liu Y. *Acta Biomater*, 2011, 7(12): 4149~5159.

Progress on the Preparation and Application of Thermosensitive Poly(lactic acid) Material

XIAO Ying¹, LIN Jian-yun¹, YANG Chong-ling^{2*}, CAO Xi-ying¹, LI Xiao-wei¹,
WU Ruo-hong¹, LUO Shi-he^{1,3*}, WANG Zhao-yang^{1,3*}

(1. *School of Chemistry, South China Normal University, Guangzhou 510006, China*;

2. *Guangdong Industry Polytechnic, Guangzhou 510300, China*;

3. *Key Lab of Functional Molecular Engineering of Guangdong Province in SCUT, Guangzhou 510460, China*)

Abstract: Thermosensitive materials can respond to the change of temperature, which is a research focus of stimuli-responsive materials. As a kind of biodegradable polyester with good biocompatibility, poly(lactic acid) (PLA) is widely used in biomedical materials, but its poor hydrophilicity and lack of reactive functional groups in the main chain limit its further application in many areas such as drug control release. By means of functional modification, PLA can be endowed with thermosensitivity, and the obtained thermosensitive PLA-based material can have the excellent properties of both types of materials. At present, the preparation of thermosensitive PLA materials is mostly based on the ring-opening polymerization, combining with other synthesis strategies such as reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization, living cationic polymerization and click chemistry. In this paper, the preparation and application of thermosensitive PLA materials in recent years are reviewed according to the classification of the polymers involved in the modification. Development of multi-responsive polymers based on thermosensitive PLA materials and the simplification of preparation methods of related materials will be important.

Key words: Poly(lactic acid); Thermosensitive; Stimuli-responsive materials