

# 新型可生物降解医用高分子材料-聚膦腈

姚春梅, 邓联东, 李爱贵, 董岸杰\*

(天津大学 化工学院, 天津 300072)

**摘要:** 聚膦腈是一族由交替的氮、磷原子以交替的单键、双键构成无机主链的新型可生物降解聚合物。聚膦腈具有独特的性质和显著的合成多样性, 降解产物为磷酸、氨、氨基酸和乙醇等无毒物质。通过改变聚膦腈侧链结构和组成, 可调节聚膦腈的降解速度, 控制药物释放的速度。本文主要综述了聚膦腈的合成、降解及其在药物控释系统中的应用。

**关键词:** 聚膦腈; 控制释放; 生物降解; 可生物降解聚合物

高分子材料被越来越多地用于生物医学和药学领域, 其中尤以可生物降解高分子材料应用最为广泛, 如聚酯、聚原酸酯、聚酸酐、聚酰胺、聚氰基丙烯酸酯和聚膦腈等。这类材料不仅具备可生物降解性和生物相容性, 还可通过其自身具有的可生物降解重复单元与药物和目标受体产生相互影响, 用作引导神经再生的修复架、脉管移植材料和药物缓释载体等。其中聚膦腈作为一类具有良好的生物相容性、可生物降解性及易于功能化的新型药物控释材料受到人们的广泛关注<sup>[1,2]</sup>。目前, 美国、日本、韩国和意大利等国相继开展了这方面的工作, 而国内仅有少量报道<sup>[3,4]</sup>。本文主要介绍聚膦腈的合成、降解及其在药物控释系统中的应用。

## 1 聚膦腈的合成与分类

采用氯代膦腈三聚体热开环聚合的方法制备聚二氯膦腈, 然后利用醇盐、伯胺、仲胺及有机金属试剂等亲核试剂取代聚二氯膦腈中的氯原子制备各种聚膦腈<sup>[5]</sup>, 合成路线如图1所示。

目前, 聚膦腈的制备仍普遍采用上述工艺, 但是该工艺对聚二氯膦腈相对分子质量的控制比较困难而且相对分子质量的分布较宽。Allcock等<sup>[6]</sup>采用正膦亚胺阳离子活性聚合的方法, 在室温条件下制备相对分子质量及其分布可控的聚膦腈, 即在  $PCl_5$  的诱导下, 单和二取代的有机正膦亚胺如  $PhCl_2P=NSiMe_3$  在室温下直接聚合生成聚膦腈, 而聚合物链端活性位的存在使其能和其它膦腈单体或有机单体聚合生成嵌段共聚物。

根据取代基的类型, 聚膦腈主要分为两类: 氨基聚膦腈和烷氧基聚膦腈。氨基聚膦腈是一类数量最多并被广泛研究的可生物降解聚膦腈。由于具有很好的降解性且降解产物无毒等优点, 含有氨基酸酯和咪唑取代基的聚膦腈被广泛用作生物材料。甘油基聚膦腈是烷氧基取代聚膦腈的代表, 用交联剂如六亚甲基二异氰酸酯进行交联可合成这类聚合物的水凝胶。葡糖基和甲胺基混合取代聚膦腈同样是易水解聚合物, 而以乙醇酸酯或乳酸酯为侧基合成的聚有机膦腈为非晶聚合物, 降解速率比相应的聚羟基酸快。

## 2 可生物降解聚膦腈的降解模型

聚膦腈通过表面溶蚀和本体降解两种方式进行降解, 降解速率依赖于如下一些因素: 键的不稳定性、基材的亲疏水性、降解产物的溶解度、环境的 pH 和温度等。

### 2.1 氨基聚膦腈的降解

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(30170227);

作者简介: 董岸杰(1964—), 女, 教授, 博士, 主要研究方向为可生物降解材料、药用高分子辅料和大分子自组装等领域。

\*联系人, Tel: 022-27890706 E-mail: ajdong@tju.edu.cn

咪唑基聚膦腈是最不稳定的氨基聚膦腈, 可通过混合取代的方法调节其降解行为。Laurencin 等<sup>[7]</sup>研究了混合取代聚膦腈聚(咪唑基/甲基苯氧基)膦腈的降解行为, 结果发现咪唑基的相对数量决定聚合物的降解速率, 咪唑基占取代基的 20% 时, 聚膦腈的降解非常慢, 600 h 只降解 4%, 接触角的测定结果表明该聚合物是疏水的; 45% 时, 聚合物 300 h 降解 30%; 80% 时, 聚合物数小时即可降解 30%。

氨基酸酯聚膦腈降解为无毒化合物如氨基酸、磷酸和氨等, 是非常有前途的生物材料。Allcock 等<sup>[8]</sup>研究了酯基和  $\alpha$  取代基对氨基酸酯聚膦腈水解的影响, 实验结果表明, 随着酯基体积的增大, 聚膦腈的水解速率下降, 即对于相同的氨基酸, 氨基酸甲酯聚膦腈最易水解,

然后依次为氨基酸乙酯聚膦腈、氨基酸叔丁酯聚膦腈和氨基酸苄酯聚膦腈。类似的, 氨基酸侧基的  $\alpha$  取代基团越大, 聚膦腈越稳定, 越不易水解。链端的酯基对聚膦腈的表面性质影响显著, 疏水性酯基能显著降低水在基材中的扩散, 因此降低了聚膦腈的降解速率。Laurencin 等<sup>[9]</sup>的研究表明, 用疏水取代基如甲基苯氧基可调节甘氨酸乙酯聚膦腈的降解速率, 而且 pH 显著影响聚(50% 甘氨酸乙酯/50% 对-甲基苯氧基)膦腈的降解, 在水或碱性条件下, 聚膦腈的降解速率非常缓慢, 而在 pH=2.0 下 35d 即可降解 80%。将两种具有不同水解敏感性的可降解聚膦腈混合, 或将聚膦腈与其他可降解聚合物混合, 可有效调节聚膦腈的降解动力学, 这种方法的优点是通过对两种聚合物混合可获得一系列具有不同降解性能的材料, 如将聚膦腈与丙交酯和乙交酯的共聚物(PLGA)混合, PLGA 降解的酸性产物能够促进聚膦腈的降解速率, 从而加速混合物的降解速率<sup>[10]</sup>。

大量的研究表明, 氨基酸酯聚膦腈的降解机理主要有以下三种: (1) 酯单元水解成聚合物键合的氨基酸, 羧基进攻聚合物链上的相邻 P 原子, 然后与水进一步反应释放出氨基酸并生成易水解的膦腈, 最终降解为磷酸盐和氨; (2) 水的存在使酯对聚合物骨架的进攻更容易, 然后水分子和不稳定的 P 酯键反应, 释放出氨基酸并生成易水解的膦腈; (3) 水能从膦原子上取代氨基酸酯, 生成羟基膦腈, 羟基膦腈在水中重排为膦腈, 膦腈与水反应生成磷酸盐和氨。实验结果证明氨基酸酯聚膦腈按照这三种机理进行降解, 但以哪种机理为主尚不清楚。

## 2.2 烷氧基聚膦腈的降解

甘油基聚膦腈在 100 °C 水中进行水解生成甘油和磷酸盐, 水解 12 h 后可检测到降解产物, 150 h 后完全降解, 37 °C 完全水解需 720 h。具有糖基和甲胺基取代基的聚合物在 100 °C 缓冲液中完全降解需 24 ~ 96 h (pH=6, 7, 8), 而在生理条件下, 水解非常慢, 半衰期在 165 ~ 175 h, 降解产物是磷酸盐、葡萄糖、氨和甲胺。另外一种可生物降解烷氧基聚膦腈是用乙醇酸或乳酸做侧基的聚合物, P 核磁和 GPC 结果表明, 这些聚合物以固态置于水中进行降解, 立体位阻最小的聚膦腈降解最快, 水分子取代乙醇酸乙酯单元或使酯水解为酸, 悬挂的羧基能够诱导骨架的降解, 随着  $\alpha$  取代基位阻的增大, 水解受到限制, 水解产物为苄醇或乙醇、乙醇酸或乳酸、磷酸盐和胺。

## 3 可生物降解聚膦腈在药物控释方面的应用

可生物降解聚膦腈的降解研究清楚地表明, 通过协调亲水性、疏水性或  $\alpha$  取代基团可充分调节聚膦腈的降解速率, 且多数聚膦腈的降解产物是无毒的, 因此聚膦腈成为小分子和大分子药物控制释放系统非常有希望的载体材料。这些聚合物的降解特性的变化使药物的释放主要受扩散、溶蚀机理控制或受两种机理的共同控制。

### 3.1 聚膦腈前药

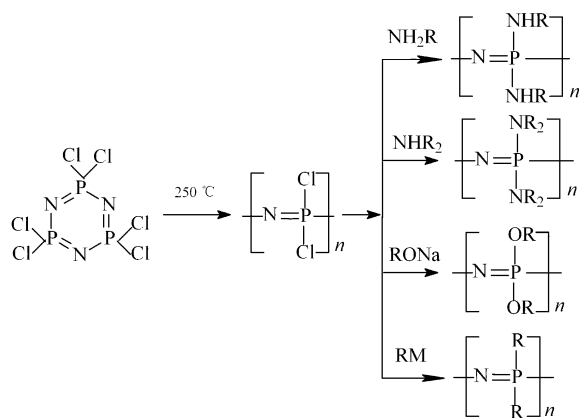


图 1 聚膦腈的合成路线

Figure 1 Routes for preparing polyphosphazenes

Allcock 等<sup>[11,12]</sup> 将药物键合在聚膦腈骨架上,经水解释放药物。利用甾体药物的羟基钠盐将药物如脱氧雌激素酮、雌激素酮、17-β 雌二醇、17-α 乙炔基雌二醇、雌二醇-3 甲醚和 1,4-二水雌二醇-3 甲醚键合在聚膦腈的骨架上,氯原子被—OR 取代的程度为 0.5%~40%,余下的氯原子被甲胺、甘氨酸乙酯或正丁胺取代。通过芳氧基将甾体药物和磷相连会得到水解稳定的聚膦腈前药,反之,采用烷氧基键接会得到易水解的聚合物前药。类似的,将局部麻醉剂如普鲁卡因、苯唑卡因、氯普鲁卡因、*p*-氨基安息香酸丁酯和 2-氨基-4-甲基吡啶等通过直接氨解键合在聚膦腈骨架上,体外释放实验表明,普鲁卡因取代度高的聚膦腈在 pH 7 的缓冲液中缓慢水解。Grolleman 等<sup>[13]</sup> 开发了一种由 65%~90%甘氨酸乙酯和 10%~35%的间隔基混合取代的聚膦腈,通过间隔基键合消炎药如萘普生。降解动力学和萘普生的释放研究表明,药物从系统中的释放接近于零级释放,说明间隔基的存在有助于药物的控制释放。

3.2 载药聚膦腈微球

聚膦腈能够溶于很多有机溶剂,一般可采用喷雾干燥法、溶剂蒸发法、乳化溶剂蒸发法等微囊化技术制备载药聚膦腈微球。Veronese 等<sup>[14]</sup> 以二氯甲烷和丙酮为溶剂溶解聚(苯基丙氨酸乙酯/咪唑基)膦腈和萘普生,采用喷雾干燥法、乳化/溶剂蒸发和溶剂乳化/萃取蒸发法制备负载萘普生的聚(苯基丙氨酸乙酯/咪唑基)膦腈微球。研究结果表明,用二氯甲烷做溶剂采用喷雾干燥法制备的微球是一种中空微球,大多数经冷冻干燥后塌陷,而用丙酮做溶剂采用喷雾干燥制备的微球经冷冻干燥后保持球形,粒径分布窄,平均粒径为 2~5 μm。采用乳化/溶剂蒸发和溶剂乳化/萃取蒸发法可制备类似的微球,但粒径分布宽,超过 70%的微球的粒径在 40~70 μm,微球的载药量可高达 80%。体外实验表明,萘普生的释放速率受载药微球的制备方法的影响,萘普生从喷雾干燥法制备的载药微球中的释放速率非常快,2 h 基本释放完全,而药物从溶剂蒸发法制备的载药微球中的释放比较缓慢,释放速率依赖载药量和聚合物组成,聚合物中咪唑基含量越高,聚合物降解越快,水更容易渗透进入基材(亲水性的增加),药物的释放越快,随着基材中载药量的增加,药物释放速率增加。

Caliceti 等<sup>[15]</sup> 采用悬浮/溶剂蒸发法、复乳/溶剂蒸发法和悬浮/复乳/溶剂蒸发法制备负载胰岛素的聚(苯基丙氨酸乙酯/咪唑基)膦腈微球,其中采用悬浮/溶剂蒸发法和悬浮/复乳/溶剂蒸发法制备的载药聚膦腈微球的载药量较高,扫描电镜显示采用上述方法制备的微球具有多孔表面和蜂巢内部结构,粒径可控制在 10~100 μm,粒径分布较窄。体外胰岛素的释放呈快、慢两个阶段,即开始的 2 h 有突释现象发生,而在 2~70 h 间进行缓慢释放。采用悬浮/溶剂蒸发法和悬浮/复乳/溶剂蒸发法制备的微球对患有糖尿病的鼠进行皮下注射给药,可迅速降低血糖水平,但在 100 h 内大多数胰岛素的活性会丧失,而复乳/溶剂蒸发法制备的胰岛素聚膦腈微球不仅能显著降低血糖水平,而且可在长达 1000 h 的时间里维持胰岛素的活性,所有这些产品刺激耐胰岛素抗体持续增长 8 周以上,这个事实说明这些材料在短期疫苗方面具有广阔的应用前景。

3.3 聚膦腈埋植剂

咪唑基聚膦腈的可控降解和降解产物无毒等特性使其在控制释放方面具有广阔前景。Laurencin 等<sup>[7]</sup> 将聚(咪唑基/甲基苯氧基)膦腈用于小分子药物如 *p*-硝基苯胺、孕酮和大分子药物如<sup>14</sup>C 标记牛血清白蛋白(BSA)的控制释放。载药量分别为 1 和 5%时,*p*-硝基苯胺从聚(20%咪唑基)膦腈的释放动力学是时间平方根的函数,扩散控制释放大约进行 250h,释放速率受载药量的影响不大。通过在鼠的皮下植入基材进行体内孕酮释放研究,在体内外 1000 h 的释放结果表明,孕酮从聚(20%咪唑基)膦腈的体内和体外释放过程有一个 80 h 的滞后期,在随后的 900 h 中以近于常数的速率进行释放。相对于小分子药物的释放,BSA 从聚(20%咪唑基)膦腈的释放在开始 4 h 呈突释,释放量超过 25%,而用聚(20%咪唑基)膦腈的四氢呋喃溶液处理制剂 3 s,可有效消除这种突释现象,经过修饰的制剂在开始 4 h 仅释放 5%的蛋白质。因此,由于具有使小分子药物和大分子药物控制释放、可生物降解性、生物相容性等特性,聚(咪唑基/甲基苯氧基)膦腈成为非常有潜力的控释给药系统的载体材料。

Allcock 等<sup>[16]</sup> 研究了聚(氨基酸酯)膦腈在小分子药物控制释放方面的应用,发现小分子药物如尿酸等的释放速率依赖聚合物的水解速率。药物的释放呈两个阶段:第一阶段由于药物经基材的扩散,药

物的初始释放速较低率;第二阶段速率增长,这是因为此时的释放受扩散与溶蚀的共同控制,其中主要受溶蚀的控制。因此,采用特殊的氨基酸酯侧基调节聚膦腈的结构,能够更好的控制释放速率和药物的释放顺序。

Conforti 等<sup>[17]</sup>采用含有苯丙氨酸乙酯、咪唑基和未取代氯原子的聚膦腈制备负载萘普生的铁饼形制剂,用于萘普生的长期释放,其中,苯丙氨酸乙酯、咪唑基和氯原子的摩尔比为 75:18:7,体外研究了载药量或制剂厚度对药物释放的影响。研究结果表明,制剂越薄,药物释放速率越快,制剂越厚,药物释放越稳定,释放速率近于零级释放动力学。以鼠为动物模型的体内研究表明,血浆中萘普生浓度在数周内维持在治疗范围内。对于急性炎症,薄的埋植剂,体外释放速率较快,在制剂埋植 1 h 和 1 周后对水肿有明显的抑制作用,而厚的埋植剂对慢性关节炎的疗效更好,可抑制慢性关节炎长达 28d。

含有 50%对-甲基苯氧基和 50%甘氨酸乙酯的聚(甘氨酸乙酯/对-甲基苯氧基)膦腈被用作大分子药物控制释放的载体<sup>[18]</sup>。以<sup>14</sup>C 标记的菊粉(一种分子量为 5000 的多糖)作为模型药物,采用溶剂浇铸技术将菊粉包裹在载体中,载药量分别为 1、10、40%。亲水性大分子菊粉的存在增加了基材的亲水性,使聚合物的降解加快,在 pH=2.0 时降解最快。菊粉的释放受溶蚀和扩散机理的共同控制,载药量越大,突释效应越强,菊粉的释放量越大。此外, Aldini 等<sup>[19]</sup>采用聚(80%苯基丙氨酸乙酯/20%咪唑基)膦腈制备负载降血钙素的埋植剂,以患有骨膜炎的雌鼠为动物模型,研究结果表明,载体材料具有很好的生物相容性,对骨膜炎具有很好的疗效,骨的结构得到改善。

### 3.4 烷氧基聚膦腈在控释给药系统中的应用

烷氧基聚膦腈含有活性羟基,在控释给药系统领域具有极大的潜力,但对这方面的研究尚未全面展开。由于烷氧基聚膦腈含有侧羟基,使其在水中有较高的溶解度,羟基的存在可为交联或活性剂提供连接位,以及这种聚合物进行交联和形成水凝胶的能力为烷氧基聚膦腈在控释给药系统领域的应用提供了保证。苄吡二胺从聚(甘油基)膦腈水凝胶中的释放研究表明<sup>[20]</sup>,药物的释放首先是扩散控制释放而后是聚合物降解控制释放。药剂或多肽被连接到聚(葡萄糖基)膦腈上,通过在体内的水解释放葡萄糖键合的生物活性剂<sup>[21]</sup>。羟基乙酸酯聚膦腈和乳酸酯聚膦腈的结晶度较低,相对于聚乳酸和聚乙醇酸,他们的降解速率快,使他们适合作为药物控制释放系统的载体材料<sup>[21]</sup>。

## 4 结束语

作为药物控释系统的载体材料,聚膦腈具有可生物降解性和良好的生物相容性,通过改变聚膦腈侧基的结构和组成可调节聚合物的降解和药物的释放,药物从聚膦腈中的释放受扩散机理、溶蚀机理或两种机理的共同控制。因此,聚膦腈成为药物控释领域非常有吸引力的载体材料,被广泛应用于前药、微球制剂和埋植剂等方面。然而,由于聚膦腈中间体极不稳定,导致整个反应处于低产率高成本状态,在很大程度上局限了该降解材料的发展,使研究仅限于少数经济发达国家,而且聚膦腈的降解速度一般较慢,难以满足各种活性药物释放动力学的要求。因此,一般采用与可生物降解的聚酯或聚酸酐共混的方法克服聚膦腈存在的缺陷<sup>[4, 23]</sup>。

## 参考文献:

- [1] Andrianov A K, Payne L G. *Adv Drug Deliv*. 1998, 31: 185~196
- [2] Lakshmi S, Katti D S, Laurencin C T. *Adv Drug Deliv*. 2003, 55: 467~482.
- [3] 邱利焱,朱康杰. *功能高分子学报*. 1999, 12(1): 115~120.
- [4] Cui Y, Zhao X, Tang X, et al. *Biomaterials*. 2004, 25: 451~457.
- [5] Allcock H R, Kugel R L. *J Am Chem Soc*. 1965, 87: 4216~4217.
- [6] Allcock H R, Crane C A, Morrissey C T, et al. *Macromolecules*. 1996, 29: 7740~7747.
- [7] Laurencin C T, Norman M E, Elgerdy H M, et al. *J Biomed Mater Res*. 1987, 21: 1231~1246.
- [8] Allcock H R, Pudner S R, Scopelianos A G. *Macromolecules*. 1994, 27: 1071~1075.
- [9] Laurencin C T, Norman M E, Elgerdy H M, et al. *J Biomed Mater Res*. 1993, 27: 963~973.
- [10] Ambrosio A M A, Allcock, H R, Katti D S, et al. *Biomaterials*. 2002, 23: 1667~1672.
- [11] Allcock H R, Fuller T J. *Macromolecules*. 1980, 13: 1338~1345.

Silicone Rubber and Polyurethane Medical Materials

WU Wei-li, ZHANG Qi, XU Guo-zhi

( Materials Department of Qiqihar University, Qiqihar 161006 China)

**Abstract:** Polyurethane (PU) and silicone rubber have been found a wide range of application in medical aspect because of polyurethane has good biological compatibility, excellent mechanical properties, easy processing and controlled properties, and silicone rubber has physiological inertia and biological compatibility etc advantages. This paper has not only introduced their structures and properties, but also their developing condition in medical aspect respectively and their products made according to different uses. At last their developments was looked ahead in future medical treatment.

**Key words:** Silicone rubber; Polyurethane; Medical material; Application; Perspective

(上接第 24 页)

[ 12] Allcock H R, Austin P E, Neenan T X. *Macromolecules*, 1982, 15: 689 ~ 693.  
[ 13] Grolleman C W J, De Visser A C, Walke J G C, et al. *J Contro Release*, 1986, 3: 143 ~ 154  
[ 14] Veronese F M, Marsilio F, Caliceti P, et al. *J Control Release*, 1998, 52: 227 ~ 237  
[ 15] Caliceti P, Veronese F M, Lora S. *Int J Pham*, 2000, 211: 57 ~ 65.  
[ 16] Allcock H R, Pucher S R, Scepelianos A G, et al. *Biomaterials*, 1994, 15: 563 ~ 569.  
[ 17] Conforti A, Bertani S, Lussignoli S, et al. *J Pham Pharmacol*, 1996, 48: 468 ~ 473  
[ 18] Ihim S M, Ambrosio A A, Larier D, et al. *J Control Release*, 1996, 40: 31 ~ 39  
[ 19] Akhni N N, Caliceti P, Lora S, et al. *J Orthop Res*, 2001, 19: 955 ~ 961  
[ 20] Allcock H R, Kwon S. *Macromolecules*, 1988, 21: 1980 ~ 1985.  
[ 21] Allcock H R, Pucher S R. *Macromolecules*, 1991, 24: 23 ~ 34.  
[ 22] Allcock H R, Pucher S R, Scepelianos A G. *Macromolecules*, 1994, 27: 1 ~ 4  
[ 23] 邱利焱 朱康杰. *高分子学报*, 2001, (5): 660 ~ 664.

New Type of Biodegradable Polymer Used in Medical  
—— Polyphosphazenes

YAO Chun mei, DENG Lian-dong, LI Ai gui, DONG An jie

(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** Polyphosphazenes are a novel biodegradable polymer with an inorganic backbone composed of alternating single and double covalent bond and alternating phosphorous and nitrogen atoms. Polyphosphazenes have unique properties and notable diversity of synthesis, and degradation products are nontoxic compounds such as phosphorous acid, amine, amino acid and ethanol. Tuning degradation of polyphosphazenes and controlling drug release can be achieved via changing the structures and compositions of side chain of polyphosphazenes. This review mainly summarizes the synthesis, the mode of degradation and the applications in the controlled release systems of biodegradable polyphosphazenes.

**Key words:** Polyphosphazenes; Controlled release; Biodegradation; Biodegradable polymer