

生物降解型聚酯的功能化及其亲水性的改善

王 东 冯新德

(北京大学高分子科学与工程系, 北京, 100871)

提要 从功能化单体的共聚和大分子反应两个角度对近年来生物降解型聚酯的功能化及其亲水性改善方面的工作进展进行了综述。对所得材料的可能应用做了详细讨论。并对该研究领域的前景进行了展望。

关键词 生物降解型聚酯, 功能化, 亲水性, 控制释放, 蛋白质, 多肽, 人体组织工程

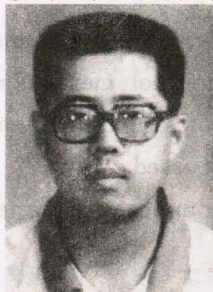
引言

生物降解型聚酯, 如聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、聚 ϵ -己内酯(PCL)、聚羟基丁酸酯(PHB)等, 及其共聚物, 由于其具有优异的生物可降解性及生物相容性, 因而近年来成为生物材料的研究热点。它们被广泛应用于人体组织工程(tissue engineering)材料, 如骨板、组织修复器件、手术缝合线等。同时, 做为药物释放体系(DDS, Drug Delivery System)的基材也得到了广泛的应用^[1]。目前, 上述各种生物降解型聚酯材料及其相关应用产品均已有了商品面市。

作为其主要应用领域之一, 生物降解型聚酯材料已成功地在油溶性药物 DDS 中得到应用。受到产业界鼓励, 人们同样希望这类聚合物可以应用于近年来大量涌现的多肽及蛋白质药物^[2~4](多为水溶性)的释放体系。近年来这方面已有大量研究工作出现, 且以有关聚丙交酯-乙交酯(PLGA)应用的报道最多。由于其具有良好的加工、药物控释性能, PLGA 作为辅料尤其在微球(microsphere)剂型中得以广泛应用。从微球加工工艺来看目前多采用 W/O/W(水/油/水)溶剂挥发法^[5~7]。总结起来, 现在的这类工作还存在以下几点不足: 一是制剂中药物包埋量太低, 大多低于 10%; 二是多肽、蛋白质药物在存放及释放过程中易于失活; 三是药物释放过程难于控制。

针对这些问题, 较为根本的解决办法是以无规或嵌段的方式, 向上述聚酯结构中引入亲水组份, 如羟基、羧基、氨基等官能团或聚乙二醇(PEG)等, 以期在制品成形过程中, 于载体内形成亲水相, 充分包覆药物。同时亲水组份的引入也会影响聚酯的生物降解行为, 从而可以通过改变共聚物的亲水组成来对释药方式进行调控。从药物活性角度分析, 这种由氨基酸、PEG 等形成的微环境, 也将有利于多肽和蛋白质药物在储存和给药过程中, 保持其活性^[8~12]。

近年来飞速发展的人体组织工程是生物降解型聚酯的另一个主要的应用领域。目前该领域的一个热点研究方向是将包容有特定细胞簇的生物降解型聚酯器件植入病体内, 以修复损伤的组织或器官。但传统的生物降解型聚酯材料由于其固有的亲油性, 难以稳定地包容细胞, 而且很难为活体细胞提供一个适宜的生存环境。如果将羟基、羧基、氨基等官能团及 PEG 引入生物降解型聚酯结构中, 并对其进行进一步修饰, 那么这样的材料不仅具有很好的细胞包



王东 1991年毕业于哈尔滨工业大学应用化学系高分子科学与工程专业。同年考取本专业邢玉清教授的硕士生。1994年毕业于并考取北京大学高分子科学与工程系博士生, 师从冯新德院士。主要研究内容包括新型生物可降解聚合物的合成, 多肽、蛋白质药物的控制释放, 微球及微胶囊化技术等。目前已有多篇学术论文在国内外发表。

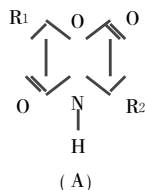
容性,而且能优势地与特定细胞簇相结合,从而得到满足要求的聚合物——细胞器件^[13~14]。

以下对关于生物降解型聚酯的功能化及改善其亲水性的研究工作进展加以简要介绍。

1 通过与功能单体共聚对生物降解型聚酯进行功能化并改善其亲水性

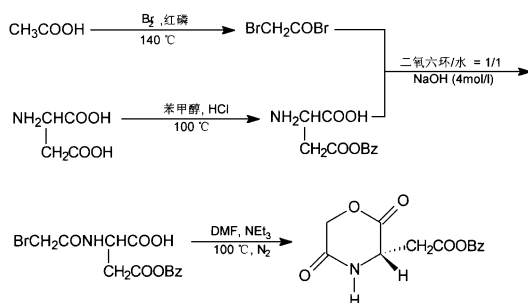
在分子化学中,通过共聚引入第二组份是常用的聚合物改性手段之一。生物降解型聚酯的功能化及其亲水性的改善也不例外。由于这类材料应用范围的特殊性,对于共聚组份的引入就有一些特定的要求。如:共聚物应该无毒,生物可降解,低免疫原性,具有细胞亲和性,对于所包覆的药物可起保护作用,共聚单体可以与主单体方便地共聚等,这类要求一定程度上限制了可引入成份的种类。

氨基酸是生物的重要组成单元,是生命活动的基础之一,完全符合上述对共聚组份的要求。作为向生物降解型聚酯结构中引入氨基酸的共聚单体,吗啉二酮衍生物(morpholine-2,5-dione derivatives)是近年来研究较多的一类。其结构如下所示:



从结构上来看,它们是由一个 α 羟基酸和一个氨基酸关环而成的六元杂环化合物。其中 R_1 可以是H、 CH_3 ,而 R_2 则包括二十氨基酸的侧基。将其与GA(乙交酯)、LA(丙交酯)、CL(ϵ -己内酯)共聚,可以方便地将氨基酸引入生物降解型聚酯链中。在这方面Feijen等人做了大量的工作。他们曾成功地合成了含甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸等中性氨基酸的吗啉二酮衍生物,并对其均聚物及共聚物进行了深入研究^[15~17]。其研究结果发现,随着吗啉二酮环上取代基个数和大小增加,其聚合转化率、产率逐渐下

降,甚至得不到高分子量产物。通过与含三官能团的氨基酸(如:天冬氨酸、赖氨酸、半胱氨酸、丝氨酸)的吗啉二酮衍生物共聚,可以将某些官能团引入生物降解型聚酯链中。Feijen及Langer等人分别合成了含天冬氨酸、赖氨酸、半胱氨酸等的吗啉二酮单体^[18~20],但其均聚反应产率很低,在与CL或LA的共聚中也只能以较小的比例进行共聚。考虑到他们的单体在6位上均为甲基取代,以及取代基对单体聚合活性的影响,作者合成了6位上无取代基且含 β -苄酯保护天冬氨酸的吗啉二酮单体^[21]。其合成路线如下:



实验结果表明,它具有相对较高的反应活性,用辛酸亚锡催化本体聚合可以得到数均分子量超过一万的均聚物,同时对其与CL、LA的共聚也进行了研究。

与此类似John等人也合成了6位上不带取代基的、含保护丝氨酸的吗啉二酮单体,其均聚产率为50%,数均分子量为4000(本体聚合,165°C反应3min、130°C反应48h,辛酸亚锡为催化剂,单体/催化剂=1000/1)。他们除将该单体与LA、CL共聚外,还在脱保护后用丙烯酰氯对羟基进行了修饰。光引发聚合后得到交联体系,准备用于包容细胞和药物的包覆^[22]。

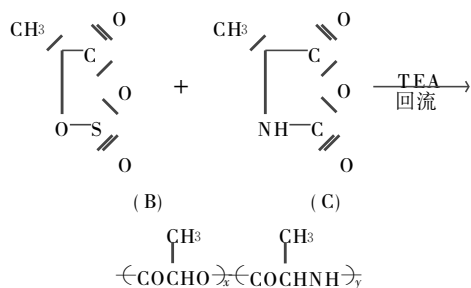
目前吗啉二酮类单体的合成多采取与上述类似的合成路线。对于单体关环一步的反应,Feijen等人还曾以硅藻土为载体通过减压升华的方法进行关环,但与上述合成路线相比其产率不高,因而目前已较少采用^[15]。

关于这类共聚物在药物控制释放方面的报道还未见到,但Langer等人曾报道利用含赖氨

酸的吗啉二酮环单体与 LLA (*L*-丙交酯) 的共聚物中的氨基侧基接上小肽: 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD), 以用于人体组织工程^[14]。

中性氨基酸中, 丝氨酸、苏氨酸是含羟基侧基的氨基酸。在保护氨基的条件下, 可以很方便地将其关环成四元环、五元环内酯。由于热力学的原因, 其中只有丝氨酸的四元环可以开环聚合。Zhou 等曾报道了 *N*-Z-*L*-Serine β -Lactone 的合成及其聚合^[23]。而 Sokoll 等人则将其与 LA、GA 的共聚物用于制备含 Hin-47 的微球。实验结果表明当非肠道或粘膜给药时, 微球化 Hin-47 获得的体液免疫应答有较大的提高^[24]。

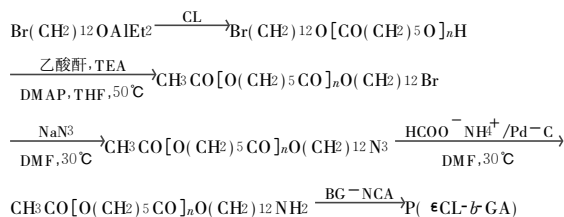
Goodman 等通过一种较为特殊的方法将氨基酸引入聚乳酸链中。如下所示, 将两种单体溶于甲苯中, 加入微量干燥三乙胺, 氮气保护下回流几天, 得到聚 *L*-乳酸与聚 *L*-丙氨酸的嵌段共聚物。该产物一部分可溶于热氯仿, 一部分不可溶。前者含 25% 的聚 *L*-丙氨酸, 75% 的聚 *L*-乳酸; 而后者则含 75% 的聚 *L*-丙氨酸, 25% 的聚 *L*-乳酸^[25]。



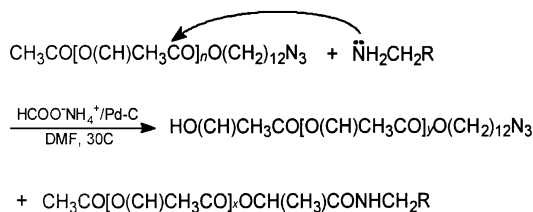
他们所采用的单体是较为特殊的, 其中 B 单体为 *L*-乳酸的亚硫酸酯酐, 其均聚物即为聚乳酸, 由于它对湿度的极端敏感性, 而极少用于聚乳酸的合成。由 SOCl_2 关环而得。C 单体则是 *L*-丙氨酸的 *N*-羧基内酸酐, 即合成聚氨基酸中常用的所谓“NCA” (*N*-Carboxyanhydrid)。由 COCl_2 关环而得。

Ph. Tessyie 等人曾报道利用功能化引发剂引发 CL 聚合, 而后对引发剂端进行修饰, 将其转变成 $-\text{NH}_2$, 用于引发 BG-NCA (γ -苄酯保护 *L*-谷氨酸 *N*-羧基内酸酐) 聚合而成 PCI

与聚- γ -苄酯-*L*-谷氨酸的嵌段共聚物^[26]。如下所示:



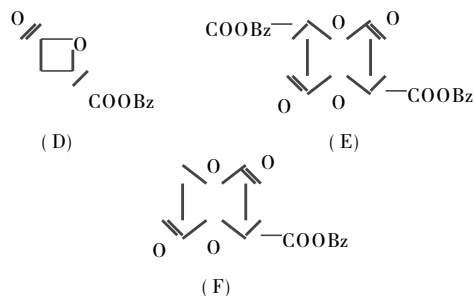
然而, 将该方法引入 LA 体系是不成功的。因为在将 PLA-N₃ 转变成 PLA-NH₂ 的过程中容易发生如下副反应, 从而无法得到 PLA-NH₂, 因此也就无法继续引发 BG-NCA 的聚合^[27]。



生物降解型聚酯与聚氨基酸的嵌段共聚物是一类重要的材料, 其所形成的生物可降解两相体系有利于多肽、蛋白质类药物包覆与释放。但至今关于该类材料的报道极为少见。应该注意到的是由于聚氨基酸的溶解性差别较大。只有聚 *D*, *L*-丙氨酸, 聚 *L*-谷氨酸, 聚 *L*-赖氨酸等少数聚氨基酸可溶于水, 能溶于通用有机溶剂的也不多。所以, 共聚物中聚氨基酸段的种类可选范围不大。该段的长度亦不可过长, 以免影响共聚物的溶解性。

除氨基酸以外, *L*-苹果酸作为体内柠檬酸循环的中间产物, 也是人们希望引入生物降解型聚酯链的亲水组份, 由于它含一个羟基和两个羧基, 可以很方便地在保护一个羧基的条件下, 制备四元环、六元环单体。如下所示:

其中 D 单体利用的是 β -羧基, 而 E、F 则分别利用的是 α -羧基。Ienz 等人等人曾报道了利用 D 单体合成聚(β -苹果酸), 并利用其作为药物载体^[28]。值得注意的是 D、E 两种单体的反应活性不是过高 (D), 就是过低 (E)。与 GA、LA 和 CL 的反应活性不相匹配, 难以得到相应的



共聚物。相对而言,单体 F 的反应活性则与聚酯类单体相类似。Kimura 等人曾分别报道了 F 单体的合成、均聚、与 LA 的共聚。其中 F 单体与 LA 的共聚物在催化加氢脱保护后,可以方便地用 *N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC)将小肽:精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-丝氨酸(RGDS)接到-COOH 上,用于定向组织再生(guided tissue regeneration)^[29]。

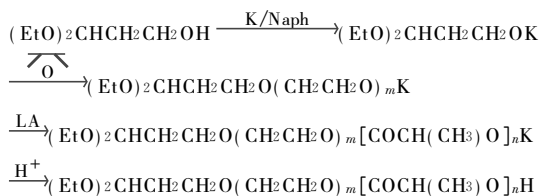
上述无论是含三官能团氨基酸的吗啉二酮单体,还是苹果酸类单体,其共聚物侧基的脱保护都是比较麻烦的。一则是聚酯结构中苄基保护基(Bz)一般只能用催化加氢的方法予以脱除^[30],而且常压下不易完全;二则脱保护后,钡/碳不易除尽。一般来说,为保证Bz完全脱除,共聚物的分子量不宜过高。采用超细活性碳粉制备钡/碳也将有利于提高催化加氢效率。

将乳酸、羧乙酸通过缩聚反应进行聚合,应该是合成生物降解型聚酯的一种最为简单的方式。但由此得到的往往只是低聚物。因此,这类合成方法过去很少受到人们的重视。最近,有人报道将缩聚后得到的乳酸低聚物与扩链剂,如DCC、CDI(carbonyldiimidazole)、光气等,作用而得高分子量聚乳酸^[31]。可以考虑将氨基酸引入聚合体系,通过与上述类似的方法进行共聚,可以得到含氨基酸的高分子量生物降解型聚酯。这种方法的优势在于可以方便地任意调整共聚比例。

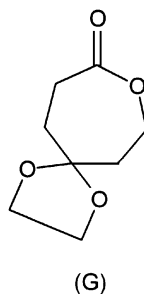
聚乙二醇(PEG)常常被作为亲水链段,引入生物降解型聚酯链中。这一过程通常是通过大分子反应实现的,但也可以通过引发环氧乙烷(EO)的聚合得以实现。C·Scholz 等人报道

了用阴离子引发 EO 和 LA 共聚,以制备聚乳酸/PEG 嵌段共聚物。GPC 结果表明 PEO 段的 $M_n = 5700$, $M_w = 6400$; 嵌段共聚物的 $M_n = 8600$, $M_w = 10300$ 。最终产率 86%^[32]。

反应过程如下所示:



出于提高生物降解型聚酯亲水性的同样目的, R·Jerome 等人将羟基引入到 CL 环上合成了一种 CL 的衍生物 TOSUO(1, 4, 8-trioxaspiro[4, 6]⁻⁹-undecanone):

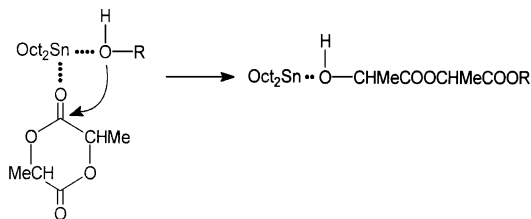


他们在 25℃ 甲苯溶液中利用异丙醇铝为引发剂引发 TOSUO 与 CL 的共聚, 并分别研究了共聚物的脱保护和序列分布^[33~34]。但还未见其有关毒性的报道。

糖是有机体的重要组成成份和主要能量来源。无论是单糖还是多糖都对多肽、蛋白质有较好的亲和性。有文献报道利用多糖对蛋白质进行保护和修饰,以提高其稳定性。但将单糖的衍生物作为单体 GA、LA、CL 等单体共聚的报道还未见到。只是有人利用单糖作为引发剂与辛酸亚锡一起引发 LA 共聚合,制成星状聚合物以改善其加工性能和力学性能。但并未报道材料亲水性的改变。

特别值得注意的是,近年来利用辛酸亚锡催化 GA、LA、CL 等单体均聚、共聚的研究工作十分活跃。这主要是因为它是为数不多的获得美国食品与药物管理局(FDA)批准可用作食品添加剂的催化剂之一。同时由于其使用方

便,聚合条件要求不高,不易产生消旋,所以倍受产业界推崇。但其引发聚合机理一直众说纷纭。H·R·Kricheldorf 等人认为其主要是通过如下所示的二次插入机理(second-order insertion mechanism)与引发剂(coinitiator,如水、醇等)共同引发聚合^[51]。尽管具体机理还有争议,但共引发剂可以作为端基被引入聚合物结构中这一点,已基本达成共识。正是在此基础上才有了上述利用单糖制成星状聚合物的工作。据此还可以将多糖、PEGdiol 作为引发剂通过大分子反应将其引入生物降解型聚酯结构中,这将在第二部分中予以阐述。



2 通过大分子反应对生物降解型聚酯进行功能化并改善其亲水性

明胶是一种天然蛋白质,通常由动物的骨、皮等提取而得。作为一种理想的亲水组份,可以考虑通过大分子反应将其引入生物降解型聚酯链结构中,从而对其进行功能化并改善材料的亲水性。但至今未见有关报道。这大概是由其相关反应的复杂性及找不到适当的溶剂所造成的。通过物理方法将明胶引入蛋白的释放体系已有研究工作出现。如 X·Wu 等人曾利用明胶将牛血清白蛋白(BSA)包覆成纳球(nanoparticles),而后利用复凝聚方法将明胶纳球用 PLGA 包覆成微球,其结果显示出较好的应用前景^[35]。

另外有报道将多糖通过大分子反应引入生物降解型聚酯体系。如 Kissel 等人曾分别将 DSS(dextran sulfate sodium)、DSCu(dextran sulfate copper)和 DEAED(diethylaminoethyl dextran chloride)作为主链,利用其所包含的羟基与辛酸亚锡共同引发 LA、GA 共聚,形成以多糖为主链的梳状共聚物,并将其应用于模型

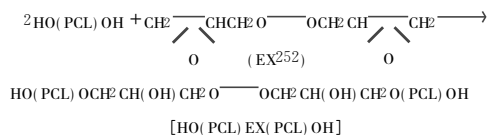
多肽 Leuprolide 的释放。结果表明,与 Enantone[®]相比,利用该共聚物制备的微球有较好的释药效果。作者认为,这是由于亲水组份的引入改变了聚合物的降解行为,从而改进了制剂的释药过程^[36]。与此原理类似,该小组还利用聚乙烯醇(PVA)和环糊精(cyclodextrin)为主链,与辛酸亚锡共同作用制备了 PLGA 的梳状聚合物^[37]。

与天然蛋白质与糖类相比,PEG 拥有许多优势,(1)便宜、易得;(2)既溶于水又溶于多种有机溶剂;(3)优异的端基反应性和可修饰性;(4)不具免疫原性,而且得到了 FDA 批准可用于人体内。有鉴于此,近年来,有大量关于将 PEG 作为亲水组份引入生物降解型聚酯链结构的研究报道。除少数是采用阴离子引发 EO 聚合将 PEG 引入聚酯结构外,更多的则是通过大分子反应得到 PEG 嵌段。

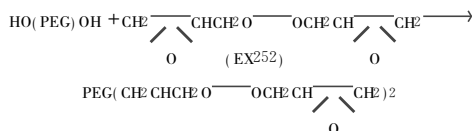
显然,PEG 的反应活性在于两个端羟基。可以利用这两个端基及生物降解型聚酯的端羟基通过偶联反应引入 PEG。如 McCarthy 等人曾用 BDE(1,4-丁二醇二环氧甘油醚)作偶联剂通过反应挤出的方式制成不同组成的、含 PLA/PEG 嵌段共聚物的共混体系。结果表明材料的力学性能与其共混比例直接相关。酶降解实验结果表明,当 PEG 含量小于 30%时,材料的失重由 PLA 的降解和 PEG 的溶解造成,当 PEG 含量大于 30%时,材料的失重则主要由 PEG 的溶解造成^[38]。Y·H·Bae 等人将 PEG 与琥珀酸酐在 DMAP(4-dimethylamino-pyridine)、TEA(triethylamine)存在条件下反应,将双端羟基转化为羧基。而后,在 DMAP 条件下,用 DCC 将其与双端羟基化的 PCL 偶合,制成 PCL/PEG 多嵌段共聚物。可溶于多种有机溶剂(如丙酮、二氯甲烷、四氢呋喃等)。低分子量的共聚物(数均分子量为 5100)只在一定温度范围(30~50℃)溶于水而不溶于其它溶剂。与此相似,高分子量的共聚物在水中的溶胀也在一定温度达到最高(35~45℃),并且随温度的循环变化而变化。该作者认为这种共聚物在生物医用材料领域具有应用前景^[39]。C·X·

Song 等人则利用商品化的双端环氧偶联剂 (Ex²⁵²) 将 PEGdiol 与双端羟基化 PCL 低聚物反应制成 PCL/PEG 嵌段共聚物, 用于蛋白质药物的释放^[40]。如下所示:

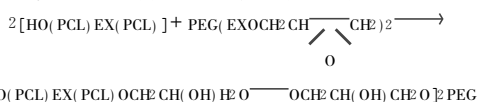
第一步: 端羟基 PCL 的扩链



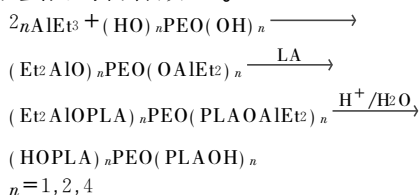
第二步: 聚醚环氧衍生物的合成



第三步: 羟基封端 ABA 嵌段共聚物的合成



另外还可以将 PEG 的双端羟基制成引发剂, 用于引发 LA 或 CL 的聚合。如 T·Kissel 等利用端基修饰 PEG 与 AlEt₃ 反应制成大分子烷氧基引发剂用于引发 LA 的溶液聚合和熔融聚合, 得到 PLA/PEG 线状嵌段共聚物及星状嵌段共聚物(如下所示)。其结果表明后者的物理化学性质与前者有一定差别, 两者均可考虑应用于蛋白药物释放^[41]。

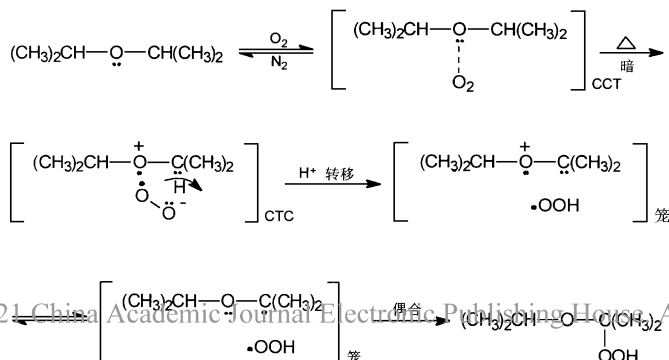


Kimura 等人则利用 PN (PEO/PPO 共聚

物, PluronicTM) 的双端羟基与辛酸亚锡共同作用, 引发 LA 的聚合得到 PLA/PN 嵌段共聚物^[42]。Tricoli 等则将 PEG 与 LA 在无引发剂条件下直接在 140°C 左右熔融共聚, 4~8 天后, 可得 PLA/PEG 嵌段共聚物, 产率大于 70%^[43]。

在这类材料的应用方面, Hubbel 等人报道了将 PLA/PEG 交联体系用于组织工程。为提高其对细胞的亲和性选用了带侧基的 PEG 原料^[44]。Ikada 等人利用 PLA/PEG 嵌段共聚物用于骨生长素(hrIGF-1)的缓慢释放。他们先用明胶对 hrIGF-1 进行保护, 而后再与 PLA/PEG 混合成形, 植入体内骨损伤处, 缓慢释放 hrIGF-1 以便刺激骨再生。实验结果表明, 其拥有二周左右的释放期, 在动物体内可刺激产生新的骨组织^[45]。

总而言之, 目前已有多种途径将 PEG 引入生物降解型聚酯链结构中, 采用的方法一般简单易行。又鉴于 PEG 所具有的种种优点, 近年来, 这方面的工作可谓方兴未艾。但作为生物材料, PEG 也存在一定不足。它是非生物降解材料, 只当分子量低于 500 时才可溶于体液。而且已有关于其造成细胞融合(cell fusion)的报道。正如 J·M·Harris 所说, 目前还没有关于其毒性、体内排出效率的完整研究结果^[46]。事实上, 早在 70 年代就有人提到 PEG 产生的过氧化物及其对药物的影响^[47~48]。冯新德等人的研究表明, 聚醚的模型化合物的初始暗氧化过程很可能是通过氧-电荷接触转移络合物(O₂-CCT)得以实现的, 如下所示^[49]:



该过程所产生的中间产物和过氧化物会进一步导致核酸、不饱和脂肪酸、多肽、蛋白质等体内组成的损伤和氧化失活^[50]。这对于将生物降解型聚酯/PEG 体系应用于多肽、蛋白质药物的释放,以及人体组织工程材料来说,都是应该予以进一步考虑的。

3 展望

随着近年来多肽、蛋白质药物的大量涌现以及人体组织工程的快速发展,急需对作为医药辅料的生物降解型聚酯进行功能化,并改善其亲水性。以上从功能单体共聚和大分子反应两个角度对目前的研究工作进行了总结。相信在今后的研究工作中,生物降解型聚酯的功能化及其亲水性的改善也将从这两个方面着手。目前多数研究工作还处于实验室阶段,需要解决的问题不仅包括材料的毒理研究、合成路线的简化、成本的降低等方面,还特别应当注意引入聚酯链结构中的官能团及亲水组份在材料中的存在状态,例如在材料内部如何形成亲水相,以及引入的官能团如何在材料表面得到富集等。这更多地需要从高分子物理的角度进行深入探讨。对于所谓生物降解型聚酯/PEG 体系,一项重要的工作就是要对其中 PEG 的暗氧化,特别是体内暗氧化以及其对多种体内组成的影响进行深入研究。这会对如何更合理地应用该辅料体系起到指导作用。

4 参考文献

- 1 Vert M. *Angew Makromol Chem*, 1989, 166/167: 155~168
- 2 Blohm D, Bollschweiler C, Hillen H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1988, 27: 207~225
- 3 Gage L P. *Am J Pharm Ed*, 1986, 50: 368~370
- 4 吴梧桐、吴文俊、王友同. *中国药学杂志*, 1994, 29(2): 69~75
- 5 Menei P, Daniel V, Montero-Menei C, et al. *Biomaterials*, 1993, 14(6): 470~478
- 6 Blanco-Prieto M J, Fattal E, Gulik A, et al. *J Controlled Release*, 1997, 43: 81~87
- 7 Rafati H, Coombes A G A, Adler J, et al. *J Controlled Release*, 1997, 43: 89~102
- 8 Hanson M A, Kathryn Edmond Rouan S. in *Stability of Protein Pharmaceuticals*, Part B, Ahern T J, Manning M C Ed. New York: Plenum Publishing Corporation, 1992, Chapter 7, 216~217
- 9 Gekko K, Timasheff S N. *Biochemistry*, 1981, 20: 4667~4676
- 10 Gekko K, Timasheff S N. *Biochemistry*, 1981, 20: 4677~4686
- 11 Lee J C, Timasheff S N. *Biochemistry*, 1974, 13: 257~265
- 12 Lee J C, Timasheff S N. *Biochemistry*, 1975, 14: 5183~5187
- 13 Langer R, Vacanti J P. *Science*, 1993, 260: 920~926
- 14 Hubbell J A, Langer R. *C&EN* 1995, Mar, 13: 42~54
- 15 in't Veld P J A, Dijkstra P J, Feijen J, et al. *Macromo Chem*, 1990, 191: 1813~1825
- 16 Helder J, Feijen J, Lee S J, et al. *Macromo Chem Rapid Commun*, 1986, 7: 193~198
- 17 in't Veld P J A, Ye W P, Feijen J, et al. *Macromo Chem*, 1992, 193: 1927~1942
- 18 in't Veld P J A, Dijkstra P J, Feijen J. *Macromo Chem*, 1992, 193: 2713~2730
- 19 Barrera D A, Zylstre E, Langer R, et al. *Macromolecules*, 1995, 28: 425~432
- 20 Hrkach J S, Ou J, Lotan N, Langer R. *ACS Symposium Series 627*, American Chemical Society, Washington, DC, 1996, 93~102
- 21 Wang D, Feng X D. *Macromolecules*, 1997, 30: 5688~5692
- 22 John G, Tsuda S, Morita M. *J Polym Sci A: Polym Chem*, 1997, 35: 1901~1907
- 23 Zhou Q X, Kohn J. *Macromolecules*, 1990, 23: 3399~3406
- 24 Sokoll K, Pszczolko H, Frank P, et al. *Proceed Int'l Symp Control Rel Bioact Mater*, Controlled Release Society, Inc, 1997, 421~422
- 25 Goodman M, Gilon C, Kirshenbaum G, et al. *Israel Journal of Chemistry*, 1972, 72: 867~879
- 26 Degee Ph, Dubois Ph, Teyssie Ph, et al. *J Polym Sci A: Polym Chem*, 1993, 31: 275~278
- 27 Stassen S, Jerome R, Teyssie Ph, et al. *J Polym Sci A: Polym Chem*, 1994, 32: 2443~2455
- 28 Guerin Ph, Vert M, Lenz RW, et al. *Polymer Bulletin*, 1985, 14: 187~192
- 29 Kimura Y, Shirota K, Kitao T, et al. *Macromolecules*, 1988, 21: 3338~3340

30

Caron A, Braud Ch, Vert M. Polymer, 1990, 31; 1797 ~ 1802

31

Buchholz B. Proceed Int'l Symp Control Rel Bioact Mater, Controlled Release Society, Inc, 1997, 443 ~ 444

32

Scholz C, Iijima M, Kataoka K. Macromolecules, 1995, 28; 7295 ~ 7297

33

Tian D, Dubois Ph, Jerome R. Macromolecules, 1997, 30; 406 ~ 410

34

Tian D, Dubois Ph, Jerome R. Macromolecules, 1997, 30; 2575 ~ 2581

35

Li J K, Wang N, Wu X S. Proceed Int'l Symp Control Rel Bioact Mater, Controlled Release Society, Inc, 1997, 957 ~ 958

36

Kissel T, Li Y X. Abstract of 36th IUPAC International symposium on Macromolecules, August 4 ~ 9, 1996, Seoul, Korea, 520

37

Kissel T, Brich Z, Vit P. J Controlled Release, 1991, 16; 27

38

McCarthy S P. Abstract of 36th IUPAC International symposium on Macromolecules, August 4 ~ 9, 1996, Seoul, Korea, 386

39

Bae Y H, Kim Y. Proceed Int'l Symp Control Rel Bioact Mater, Controlled Release Society, Inc, 1997, 455 ~ 456

40

Song C X, Labhasetwar V, Levy R. Proceed Int'l Symp Control Rel Bioact Mater, Controlled Release Society, Inc, 1997, 475 ~ 476

41

Li Y X, Kissel T. Proceed Int'l Symp Control Rel Bioact Mater, Controlled Release Society, Inc, 1997, 132 ~ 133

42

Kimura Y, Lee C W. Abstract of 36th IUPAC International symposium on Macromolecules, August 4 ~ 9, 1996, Seoul, Korea, 721

43

Cerrai P, Tricoli M. Macromo Chem Rapid Commun, 1993, 14; 529 ~ 538

44

Han D K, Kim Y H, Hubbell J A. Abstract of 36th IUPAC International symposium on Macromolecules, August 4 ~ 9, 1996, Seoul, Korea, 525

45

Tada H, Nakamura T, Ikada Y. Proceed Int'l Symp Control Rel Bioact Mater, Controlled Release Society, Inc, 1997, 889 ~ 890

46

Milton Harris J. Polym Prepr, 1997, 38; 520 ~ 521

47

Hamburger R, Azaz E, Donbrow M. Pharm Acta Helv, 1975, 50; 10 ~ 17

48

MacGinity J W, Hill J A, La Via A L. J Pharm Sci, 1975, 64; 356 ~ 357

49

Zhu J M, Cao W X, Feng X D. Chinese Chemical Letters, 1997, 8; 869 ~ 872

50

汪德清、沈文梅、田亚平,《自由基生命科学进展》第 2 集,方允中、郑荣梁、沈文梅,主编,北京:原子能出版社,31 ~ 35

51

Kricheldorf H R, Kreiser-Saunders I, Boettcher C. Polymer, 1995, 36; 1253 ~ 1259

Funtionalization of Biodegradable Polyesters and the Improvment of Their Hydrophilicity

Wang Dong, Feng Xinde

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

Summary Recent development in functionalization of biodegradable polyesters and the improvement of their hydrophilicity is reviewed in the present paper from aspects of functional monomer and macromolecule reaction, respectively. The possible applications of the resulting material are also discussed in detail. Prospects and suggestions for the future of this research field are put forward at the end of the article.

Key words Biodegradable Polyesters, Functionalization, Hydrophilicity, Controlled Release, Protein, Peptide, Tissue Engineering