

聚乳酸及其共聚物的合成和在生物医学上的应用*

李孝红 袁明龙 熊成东 邓先模

(中国科学院成都有机化学研究所, 成都, 610041)

黄志镗

(中国科学院化学研究所, 北京, 100080)

提要 对近 20 年来聚乳酸及其共聚物的合成、聚合机理以及在药物控制释放、骨科固定及组织修复、手术缝合线等领域中的应用作了广泛而深入的总结和评述, 预示了聚合物材料的制备及在生物医学领域中的研究开发前景。

关键词 聚乳酸及其共聚物, 聚合机理, 生物医学, 应用

聚乳酸(PLA)是一种具有优良生物相容性和可生物降解的聚合物, 经 FDA 批准可用作医用手术缝合线和注射用微胶囊、微球及埋植剂等制剂的材料。PLA 在体内代谢最终产物是 CO_2 和 H_2O , 中间产物乳酸也是体内正常糖代谢的产物, 所以不会在重要器官聚集。早在 50 年代就开始了 PLA 的合成及应用研究, 70 年代开始合成高分子量的具有旋光性的 D 或 L 型 PLA, 并用于药物制剂和外科等方面的研究, 同时为克服 PLA 单靠分子量及分布来调节降解速度的局限, 开始合成以 PLA 为主的各类共聚物。进入 80 年代以来, 随着 PLA 及共聚物的应用领域, 特别是在生物医学工程领域的不断扩大, 对其合成机理、不同结构及组成的共聚物的合成及应用研究日益深入, 相继有相关综述报道^[1~3]。近年来, 随着 PLA 及其共聚物在骨科材料及药物控释制剂等方面的产品开发及性能要求, 在超高分子量 PDLLA 的制备, 具有特定组成和结构、降解速度可控的 PLA 及共聚物的合成, 新型高效无毒的稀土催化剂的机理研究, 以及在抗癌化疗用药、多肽、疫苗制剂上的应用等方面又有新的进展。

1 合成研究进展

通常, PLA 的制备有两条路线, 即直接缩聚法和开环聚合法。直接缩聚法生产工艺简单, Ajoika 等^[4]利用一步法制备出重均分子量达 30 万的 PLA, 但难于进一步提高分子量, 且分子量分布较宽, 其性能不能满足生物医学上的某些需要。目前 PLA 及其共聚物的制备一般采用开环聚合法, 即先用乳酸合成丙交酯(LA), LA 再开环聚合制备 PLA 及共聚物。近年来主要集中在 LA 等内酯开环聚合的高效催化体系、新型结构和组成的共聚物的合成等方面的研究。

1.1 催化体系研究概况

LA 等内酯开环聚合的催化体系研究集中在以下 6 类化合物。



李孝红 男, 1969 年 7 月生。1991 年毕业于复旦大学应用化学专业。1994 年毕业于中科院成都有机化学研究所, 获硕士学位, 论文题目: 磁性高分子微球的合成及固定化酶研究。1996 年至今在中科院化学研究所攻读博士学位, 导师: 黄志镗研究员、邓先模研究员, 研究方向是疫苗控制释放体系。已发表学术论文 10 篇。

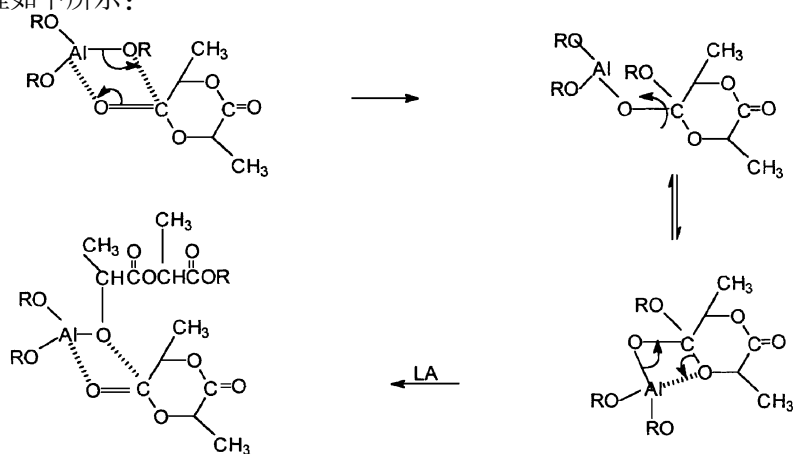
* 国家自然科学基金资助项目(资助号: 29774034)。

1.1.1 质子酸型催化剂 主要代表有羧酸^[5]、对甲苯磺酸^[6]、 FSO_3H ^[7]、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$ ^[8]、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ^[8]等,这类催化剂对内酯开环聚合具有一定活性,但一般只能进行本体聚合,反应温度较高,而且催化剂用量大,产物分子量不高。其聚合一般以阳离子机制进行,即引发剂 H^+ 进攻内酯环外氧生成氧鎓离子,按烷氧键断裂方式形成阳离子中间体,从而进行链增长。

1.1.2 卤化物型催化剂 主要代表有 AlCl_3 ^[7]、 ZnCl_2 ^[9]、 BBr_3 ^[10]、 TiBr_3 ^[10]、 FeCl_3 ^[7]、 ZnBr_2 ^[10]等,这些化合物中心原子具有空轨道,对内酯的羰基有一定的络合能力,因而对内酯的开环聚合具有活性。其缺点在于副反应多,反应可控性差,产物分子量低,一般只能在高温下引发内酯的本体聚合。其聚合机制早期认为是阳离子型,但较成熟的看法是非离子插入机制,类似于锡盐类催化剂。

1.1.3 阴离子型催化剂 这类催化剂研究得较早,较典型的有醇钠、醇钾、丁基锂等^[11~12],其特点是反应速度快,活性高,可进行溶液或本体聚合,但副反应极为明显,不利于制备高分子量聚合物。近年来 Kricheldorf 等^[13]报道了 $n\text{-BuMgCl}$ 、 $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ 、 $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ 等对内酯的开环聚合, Mg 有一定的络合能力,反应活性有所提高,但缺点是反应时间过长。邓先模等研究了环戊二烯钠、聚乙二醇钾等对内酯的开环聚合,反应条件温和,催化活性高^[14~16],但也存在一定副反应。阴离子型催化剂引发内酯的开环聚合机理不完全是阴离子机制,引发过程中存在两种链增长方式^[13],一种是首先负离子进攻内酯,诱发内酯去质子化形成活性中心内酯负离子,该负离子进攻内酯单体而进行链增长,一般强碱性催化剂按此种方式进行;另一种是负离子直接进攻内酯单体而产生链增长,一般碱性稍弱的催化剂按此种方式进行。

1.1.4 有机铝化合物催化剂 有机铝化合物催化剂研究得较为成熟。Teyssie 等研究了金属铝与不同配体形成的配位化合物如 $\text{Al}(\text{Oi-Pr})_3$ 、 $\text{Et}_2\text{Al}(\text{Oi-Pr})$ 等对内酯的开环聚合^[17~19],用带官能基(如烯基等)的有机铝催化剂对 LA 开环聚合得到 PLA 大分子单体^[18~20],进而可制备接枝、星型等结构的共聚物,其中开环反应在一定程度(分子量 $M_n < 10000$) 显示出活性聚合的特征。Inoue 等^[21~22]、冯新德等^[23~24]等分别研究了二烷基卟啉铝、四苯基卟啉-二烷基氯化铝对内酯的开环聚合,证明具有活性聚合的特征,并合成了内酯间的嵌段共聚物。利用此类催化剂制得的聚合物在低分子量范围内分子量分布较窄,但随着聚合物分子量的增加,易发生酯交换等副反应,分子量分布逐步变宽,因而难以制备高分子量聚合物。邓先模、熊成东等利用异丁基铝复合催化剂,如 $(i\text{-Bu})_3\text{Al}-\text{H}_3\text{PO}_4-\text{H}_2\text{O}$ 等对内酯进行开环聚合^[25],得到超高分子量的 PLA ($M_w > 100$ 万),转化率达 90% 以上,反应条件温和。有机铝化合物催化剂一般属配位催化聚合,以烷氧基铝为例,引发 LA 的开环聚合机理如下所示:



1.1.5 锡盐类催化剂 几乎所有的锡盐,如氯化亚锡、氧化锡、四氯化锡、乙酸亚锡、辛酸亚锡等^[26~27]对内酯的开环聚合均具有催化活性,其中辛酸亚锡是目前公认的效果较好的催化剂,活性高,催化剂用量少,可制得高分子量聚合物,缺点是只能进行高温本体聚合,且分子量达到最高时其转化率只有 50%左右^[28],若要提高转化率,必需以降低转化率为代价。另一方面锡盐有一定的毒性,作为生物医学材料能否在人体内长期安全使用尚有待考证。对这类化合物引发的内酯开环聚合反应,提出了不同的引发机理。早期许多学者认为其机理是按阳离子型机制进行,近来 Schwach 等也指出辛酸亚锡引发 LA 的开环聚合是按辛酸参与共引发的阳离子型机制进行^[29]。而 Kricheldorf 等发现是以非离子插入的方式进行,即锡盐进攻单体,采取烷氧基断裂的方式形成活性中间体,但它不是离子型,单体在活性中间体中的 Sn—O 键上进行插入增长^[30],笔者的实验结果也表明,按这种非离子插入方式进行的可能性较大。

1.1.6 稀土化合物催化剂 近年来,稀土催化剂对内酯的开环聚合研究较为活跃,由于稀土金属元素具有较强的络合能力,因而引发内酯的开环聚合反应一般属于配位催化开环聚合,其机理与烷氧基铝的催化机理相似,但反应速度高得多。沈之荃等^[31~32]研究了 Nd(Oi-Pr)₃、NdCl₃·环丙烷等对内酯的开环聚合,发现这类化合物是丙交酯、ε-己内酯开环聚合的高效催化剂。McLain 等^[33~34]报道了烷氧基稀土化合物,如 Y(OCH₂CH₂OEt)₃、Y[Me₃CC(O)CHC(O)CMe₃]₂(OCHMe₂)等对内酯的开环聚合,具有活性聚合的特征。Yamashita^[35],Evans^[36],Feijen^[37]等考察了烷基稀土化合物、稀土氢化物如(C₅Me₅)₂Sm(THF)_x、SmMe(C₅Me₅)₂(THF)、[SmH(C₅Me₅)₂]₂等对内酯的开环聚合,催化剂活性高,可制备高分子量聚合物,且属于活性开环聚合,但催化剂的制备及纯化较困难。邓先模等研究了双金属稀土化合物^[38]、苯基稀土化合物^[39]、有机酸稀土化合物^[40~41]等对内酯的开环聚合,这些催化剂具有活性高、反应速度快等特点,能制备高分子量聚合物。

1.2 聚乳酸共聚物的研究

内酯开环均聚物如 PLA、PCL、PGA 等均为疏水性物质,且降解周期也难于控制,通过与其他单体共聚可改变材料的亲水疏水性、结晶性等,聚合物的降解速度可根据共聚物的分子量及共聚单体种类及配比等加以控制。具有特定结构(如二嵌段、多嵌段、星形结构等)的共聚物可把不同材料的特点结合起来,赋予特殊的性质,因此具有不同组成和特定结构的 PLA 共聚物的合成成为近年来的研究热点。

Bazile 等用单甲氧基聚乙二醇醚的钠盐引发 LA 的开环聚合,合成了双嵌段的聚酯聚醚共聚物^[42]。邓先模等分别利用氯化亚锡^[43~46]、烷基铝复合催化剂^[25]、大分子引发剂^[15~16]制备了聚乙二醇与内酯(LA、CL)的三嵌段及多嵌段共聚物,并研究了其亲疏水性及降解性能,发现可以通过共聚单体组成比、单体和催化剂的种类及用量等条件来调节聚合物的分子量、降解周期及亲疏水性。王身国等^[47]用丁氧钛化合物为催化剂制备出聚醚与己内酯的三嵌段共聚物。对于内酯间的无规或嵌段共聚、聚酯聚醚的嵌段共聚,前面提到的内酯开环催化剂,一般都能引发共聚反应,其机理也基本相同。

将共聚单体制成环状化合物,再开环聚合可制备不同单体间的交替共聚物。沈正荣等^[48]合成了 DL-3-甲基-乙交酯,并用辛酸亚锡为催化剂进行开环聚合,制备出 PLA 及 PGA 的交替共聚物,该共聚物结构规整,组成固定,改善了 PGA 均聚物难溶于一般有机溶剂等缺点。Elisseff^[49]、Kimura^[50]、Barrera^[51]等通过设计新环而制备出与甘氨酸、赖氨酸的交替共聚物,这些材料是细胞培养及组织工程的良好载体。

以多官能团化合物作为起始剂或引发剂可以制备多臂及星型共聚物。Teyssie 等以含烯基的有

机铝化合物、间苯三酚铝盐作为引发剂引发 LA 开环聚合合成了三臂共聚物^[19]。朱康杰等以三乙醇胺、季戊四醇作为起始剂与 LA 分别合成了三臂、四臂共聚物^[52], 这些化合物具有明显的亲疏水性, 能形成特定的胶囊式结构, 可作为药物制剂的载体材料。

2 在生物学上的应用研究进展

聚乳酸及其共聚物的应用研究范围很广, 在农业领域, 与乙烯、淀粉等共混作包装材料及农膜, 在日用领域可作化妆品的添加成分, 但更多研究集中在生物医学工程领域, 如药物控制释放体系, 骨内固定物, 组织修复及细胞培养和医用手术缝合线等。有的已有正式产品上市, 部分正处于临床试验阶段, 大量的仍处于实验室研究阶段。

2.1 药物控制释放体系

1970 年 Yollès 等率先将 PLA 用作药物长效缓释制剂载体^[53], 1979 年 Beck 等推出孕酮/PLGA 缓释胶囊^[54]。近 30 年来, 聚乳酸及其共聚物被用作一些半衰期短、稳定性差、易降解及毒副作用大的药物控释制剂的可溶蚀基材, 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。

根据药物的性质、释放要求及给药途径, 可制成特定的药物剂型。较简单的采用溶液成型、热压成型等方法制备埋植剂, 如胰岛素的 PLGA 双层缓释片^[55], 庆大霉素的 PLA 圆柱体^[56], 促生长激素释放激素(GHRH)的块状植入剂^[57]以及激素左炔诺酮的空心 PLA 纤维剂^[58]等, 此外还有薄膜、类乳剂等多种剂型, 这些剂型都强烈依赖其几何形状及药物包载量。而研究更多、制备较为复杂但更为有效控制释放、能靶向治疗的是微粒化药物制剂, 如药物均匀分散在聚合物基质而成的 laminate 层状微粒、微球($1\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$)、纳米微球($0.01\ \mu\text{m} \sim 1\ \mu\text{m}$), 药物集中在内层、外包聚合物膜的微胶囊、毫微胶囊等。通过对微球粒径的控制、表面亲疏水性的改性以及生物粘性药物释放体系的研究, 微球制剂可靶向体内不同的器官和组织, 使药物有效地靶向控释。

以 PLA、PLGA 为载体材料, 根据药物的性质及制剂要求, 药物的微粒化制剂可采用不同的方法制备。对含油性药物微球大都采用 O/W 乳化溶剂挥发/抽提法^[59], 对水溶性药物如多肽、蛋白、疫苗等主要采用 W/O/W 复乳溶剂蒸发/抽提法制备^[60], 也有通过以硅油等为促凝聚剂的相分离法、改进的 O/O 溶剂蒸发法来制备水溶性药物的缓释制剂。对热稳定性好的药物可采用避免使用有机溶剂的熔融乳化法制备微球^[61]。采用界面沉淀法^[62]可制备粒径均匀的 PLA 纳米微胶囊。另外, 具有快速生产流程、利于工业化生产的喷雾干燥法^[63]可得到多孔含药物 PLGA 微球, 利用流化床设备通过空气混悬包衣制备($70 \sim 200\ \mu\text{m}$)的微球囊^[64]。

药物从制剂中的释放研究表明影响因素很多, 目前仍没有一可靠的模型来模拟或预测药物的释放行为, 且微球在体外模拟释放环境及动物体内的药物释放行为有所不同。药物的释放行为除受药物的特点(分子量、分子体积大小、水溶性及与载体材料的相容性)、聚乳酸及其共聚物的性质(组成、分子量、结晶性、降解速度等)、制剂的特征(形状、粒径、表面性质等)及释放环境影响较大外, 药物在制剂中的含量及分布、药物与材料及其降解产物的相互作用等也对释放模式有影响^[65]。药物的释放行为有零级方式^[57]、三段模式(即爆发释放、低速率缓慢释放、最后又以较高速率释放)^[66]等, 而大多研究表明药物微球制剂释放为开始爆发释放、在其后相当一段时间内以较恒定的速率释放。同时一些数学模型被提出来模拟药物释放(零级、一级动力学模型)^[67], 但多为对复杂情况的简化处理。药物的释放机理一般认为存在材料降解控释和药物扩散控释(扩散通道由制备过程形成、药物扩散后产生, 材料部分降解而成等多种形式产生)机制, 在药物释放的不同阶段上述机制分别

起主要作用。为更有效控制药物微球的释放特征,优化微球制备工艺,同时对载体材料改性,如使用聚丙烯交酯-聚乙二醇嵌段共聚物(PELA)可增加聚合物与亲水性蛋白的亲合力,微球外观规整表面缺陷少^[68~72],体外释放表明比PLA均聚物微球的突释量少,释放速度更为恒定^[73]。此外,采用双层或多层聚合物微球可有效减少药物的突释效应,保证其恒速释放,用本体降解和表面溶蚀聚合物混合载体材料可实现药物的脉冲释放^[74]。同时药物的释放也可通过外界物理因素,如超声波、 γ 射线、电磁场等加以调节。

目前聚乳酸及其共聚物类缓释制剂已有正式产品上市的有:促黄体激素释放激素LHRH类药物戈舍瑞林皮下植入剂(商品名Zoladex)、亮丙瑞林肌肉注射混悬剂(商品名Enantone和Lupron)、皮下注射混悬剂(TAP-144-SR)、促甲状腺激素释放激素TRH类药物曲普瑞林(商品名Decapeptyl)、抗生素苯唑西林(商品名Prostap SR)等,TRH类药物普罗瑞林的PLGA缓释制剂在部分国家已上市,我国从1993年起也有出售。部分制剂已处于临床观察阶段,如LHRH类药物布舍瑞林PLGA皮下植入剂,那法瑞林PLGA肌肉注射微球剂,决诺酮的PLGA微球制剂等,不久也将上市。已经或正在研究的药物很多,主要是抗生素及抗癌化疗用药^[75~76]、解热镇痛药^[77~78]、神经系统用药^[79~80]、激素及计划生育用药^[81~82]、多肽药物^[83~84]和疫苗^[85~87]等,都处于实验室研究或动物试验阶段。

大量研究考察了载体材料及制备工艺参数等对药物包裹量、药物剂型的释放特征等的影响,并通过动物试验考察了药物剂型在体内的分布及治疗效果。Cedрати等^[88]用PLA包裹血红蛋白制成(10~500) μm 的微球作人工红细胞,微球中血红蛋白的离解曲线、吸收光谱、醋酸纤维凝胶电泳谱等与自由血红蛋白相同,表明包埋过程未改变血红蛋白的分子结构。Allemann等^[89]用PDLLA包裹 ^{14}C 标记的沙伏塞平(^{14}C -savoxepine)制成0.8 μm 的微球制剂,通过肌肉注射、静脉注射观察药物在小鼠体内的分布和清除时间。肌肉注射未包裹的药物在一天内被清除掉50%,而药物微球在注射部位第5天仍保留50%,血液中 ^{14}C 在一周内维持在较恒定水平,证实聚合物微球制剂具有明显的缓释作用。Eldridge等^[86]通过皮下注射含金黄色葡萄球菌类毒素(SEB)的PLGA疫苗微球,可产生100倍于使用铝佐剂(现唯一使用于人的免疫佐剂)的抗体,且能在250天内保持大于25%的抗体峰值的抗体量,表明PLGA微球具有良好的免疫佐剂效应。

2.2 骨科固定及组织修复材料

这领域包括两个方面,一是要求植入聚合物在创伤愈合过程中缓慢降解,主要用于骨折内固定材料,如骨夹板、骨螺钉等;另一类要求在相当时间内聚合物缓慢降解,在初期或一定时间内在材料上培养组织细胞,让其生长成组织、器官,如软骨、肝、血管、神经和皮肤等。

众所周知,长期以来国内外一直采用不锈钢金属材料作骨折内固定材料,由于其应力遮挡保护易形成骨质疏松,且愈合后需二次手术。早在1977年Kulkarni^[90]在美国军方的资助下将开环聚合得到的PLA制成棒状样品,初始强度达(42~51) MPa,并将2mm厚的PLA片用于猴踝骨试验,Getter^[91]等将PLA制成骨板和骨钉应用于狗骨折固定。但由于聚合物材料强度不够,采用常规的注模法、压模法制造的骨折内固定装置机械强度仍欠不足。进入80年代以来,PLA类骨折内固定材料研究活跃,Bostman等5年内用PLA作骨科固定材料治疗了881例不同类型的骨折病人,在治疗同时与金属板钉比较,结果无明显差异^[92]。概括起来有3方面的进展:(1)立体选择性合成PLLA。Claes等^[93]用PLLA作骨折内固定材料临床研究了57位病人,被认为是最有希望的骨折内固定材料,但近来报道PLLA植入后三年,在缓慢降解的后期出现炎症和肿胀并发症^[94],可能是由于降解速度较慢,长期存在的未降解部分产生副作用。(2)高分子量PDLLA的合成。PDLLA具有

更好的生物相容性,但高分子量的材料的难于获得一直阻碍其作用。邓先模等将高分子量 PDLLA 用于狗髌骨固定,治疗效果良好^[95]。近来中科院成都有机化学研究所邓先模、熊成东等合成得到了分子量超过 100 万的 PDLLA,可较好地满足骨固定材料的强度要求,目前正进行临床研究。(3) 增强技术的应用。用 PGA 纤维、PLA 纤维、碳纤维、氢氧化铝、羟基磷灰石、磷酸钙等增强 PLA,可大幅度提高固定材料的初始强度,具有相当的承载能力,可与金属螺钉的强度相媲美。Partio 等^[96]用自增强 PLLA 固定 51 例多处骨折患者,无一例失败。此外,在骨科治疗中,将氨基青霉素置于骨固定物中^[97],可预防感染发生,将骨生长因子、骨生长调节蛋白置于固定物中,对骨愈合产生有效调节作用^[98]。

使用聚乳酸及其共聚物作支撑材料,移植上器官、组织的生长细胞,使其形成自然组织,这就称为外科替代疗法,即组织工程。目前已在肝细胞^[99]、皮肤细胞^[100]、软骨^[101]、血管修复^[102]、神经修复^[103]、视网膜色素上皮(RPE)细胞^[104]和骨^[105]等方面作过尝试。Beumar 等用 PLLA 制成底层多孔、顶层致密的双层膜作皮肤替代品基材,底层供粘附皮肤及伤口,顶层作细胞培养,可用于三级烧伤及大规模皮肤缺陷的治疗,在移植部位及整个动物无过敏反应^[100]。RPE 功能失调无有效治疗方法,但移植其上皮细胞可恢复其功能。Thomson 等^[104]用溶液成型法制备 PLGA 致密少孔、弹性好、厚度为 $(12 \pm 3) \mu\text{m}$ 的薄膜,移入胎儿的 RPE 细胞,在体外培养一段时间后植入可治疗因 RPE 丧失功能的眼病。

2.3 外科缝合线

聚乳酸及其共聚物作外科缝合线,由于其生物降解性,在伤口愈合后自动降解并吸收,无需二次手术,这也要求聚合物具有较强的初始抗张强度且稳定地维持一段时间,同时能有效地控制聚合物降解速率,随着伤口的愈合,缝线缓慢降解。1975 年 PLGA(LA/GA:90/10) 作手术缝合线(商品号 Vicryl) 投放市场,即受到医生的青睐^[106]。近来研究主要集中在以下几方面:(1) 为提高缝合线的机械强度,需合成高分子量 PLA,改进缝线加工工艺。Pennings 等考察了聚合条件对分子量^[107],Postema 等考察了干纺、湿纺及拉伸条件等对缝线结晶度、抗张强度的影响^[108]。同时,Benicewice 等认为熔融纺丝的 PLLA 纤维能在更长的时间内维持其强度和稳定性^[109];(2) 光学活性聚合物的合成。半结晶的 PDLA、PLLA 比无定形 PDLLA 具有较高的机械强度、较大的拉伸比率及较低的收缩率^[90],更适合于手术缝合线;(3) 缝合线的多功能化。在缝合线中掺入非甾体抗炎药来抑制局部炎症及异物排斥反应^[110],在缝线中加入增塑剂,如骨胶原、低分子量 PLA 及其他无机盐增加缝线的韧性和调节聚合物的降解速率^[111]。此外,用丙交酯与己内酯共聚物作可吸收手术纱布,Kricheldorf 等已成功临床用于 30 位病人^[112]。

3 研究展望

在聚乳酸及其共聚物的合成中,催化体系及聚合机理的研究仍是一重要的课题。研制无毒、高活性、反应条件温和、聚合物分子量及分布可控的催化剂,尤其是活性聚合催化剂,通过分子设计合成具有不同组成和特定结构的聚乳酸及其共聚物,深入探讨聚合物的组成、结构与物理机械性能、生物降解性能等的关系将是今后研究的重点。

目前,可降解聚乳酸及其共聚物在骨外科领域中的应用从实验室到临床研究,都有很大进展,国外已有商品出现,但多用于非承重骨内固定,且价格不菲,今后需提高聚合物的强度及解决植入后期反应和并发症等方面的问题。近 30 年来,聚乳酸及其共聚物微球作为药物载体,对药物进行

缓、控释及靶向给药研究不少,但成功上市的不多且多属多肽药物制剂,在国内开发尚属空白。制约药物制剂商品化的原因主要是聚合物材料生产规模小,规格品种不全且价格较贵;同时对药物释放机制的稳定性、重复性的影响因素的研究仍有很大不足,要实行制剂工业化,生产出无菌稳定且重复性好的合格产品,需要一套复杂的制造工艺,并非简单地采用实验室条件下的工艺参数所能奏效。但应看到,肽类药物的聚乳酸及其共聚物缓释制剂已显示出优势,随着其他多肽、蛋白、疫苗及基因药物的迅猛发展及特殊要求,聚乳酸及其共聚物在药物控释体系中的应用面临良好的发展前景。

4 参考文献

- 1 Conti B, Pavanetto F, Genta I · J Microencapsulation, 1992, 9: 153
- 2 Inoue Y, Kamei S · J Micromol Sci Pure Appl Chem, 1995, A322: 787
- 3 胡培战, 吴兰亭, 杨士林 · 生物医学工程学杂志, 1993, 10: 183
- 4 Ajioka M, Enomoto K, Suzuki K, Yamaguchi A · Bull Chem Soc Jpn, 1995, 68: 2125
- 5 Bixler K J, Calyhoun G C, Scholsky K M, Stachman R W · Polym Prepr, 1990, 31: 494
- 6 Ludvig E B, Belenkaya B G, Izyunikov A L · Vysolomd Soedin, SerA, 1986, 28: 1774
- 7 Kricheldorf H R, Mang T, Jonte J M · Macromolecules, 1984, 17: 2173
- 8 Kricheldorf H R, Kreiser I · J Makromol Sci Chem, 1986, 187: 1611
- 9 Breo M, Kasperezyk J, Jedlinski Z · J Makromol Chem, 1990, 191: 2287
- 10 Kricheldorf H R, Sumbel M V · Makromol Chem, 1988, 189: 317
- 11 Deffieux A, Boileau S, et al · Macromolecules, 1976, 2: 369
- 12 Ito K, Yanmashita Y · Macromolecules, 1978, 11: 68
- 13 Kricheldorf H R, Lee S · R · Polymer, 1995, 36: 2995
- 14 Yuan M L, Deng X M, Xiong C D · J Appl Polym Sci, 1998, 67: 1273
- 15 Zhu Z X, Deng X M, et al · J Polym Sci, Polym Chem, 1997, 35: 709
- 16 Deng X M, Zhu Z X, et al · J Polym Sci, Polym Chem, 1997, 35: 703
- 17 Dubois P, Jerome R, Teyssie P · Polym Bull, 1989, 22: 475
- 18 Dubois P, Jacobs C, Jerome R, Teyssie P · Macromolecules, 1991, 24: 2266
- 19 Dubois P, Teyssie P · Polymer, 1994, 35: 23
- 20 Teyssie P, et al · J Polym Sci, Polym Chem, 1994, 32: 2099
- 21 Yasuda Y, Aida T, Inoue S · Makromol Chem Rapid Commun, 1982, 37: 585
- 22 Yasuda Y, Aida T, Inoue S · Makromolecules, 1984, 17: 2217
- 23 Cao W X, Lin G F, Li X Y, Feng X D · Polym Bull, 1988, 20: 117
- 24 Song C X, Feng X D · Macromolecules, 1984, 17: 2764
- 25 Deng X M, Xiong C D · J Appl Polym Sci, 1995, 55: 1193
- 26 Ething B, Gogolewski S, Pennings A · J Polym, 1982, 23: 1587
- 27 Kohn F E, Van-Ommen J G, et al · J Eur Polym, 1983, 19: 1081
- 28 Leenslag J W, Pennings A · J Makromol Chem, 1987, 188: 1815
- 29 Schwach G, Coudane I, Engel R · J Polym Sci, Polym Chem, 1997, 35: 3431
- 30 Dittrich W, et al · Makromol Chem, 1971, 15: 109
- 31 沈之荃, 申有青, 孙俊全等 · 科学通报, 1994, 39: 1005
- 32 Shen Y Q, Shen Z Q, Zhang Y F, Shen J L · Macromolecules, 1996, 29: 3441
- 33 McLain S J, Drysdale N E · Polym Prepr, 1992, 33(2): 464
- 34 McLain S J, et al · US 5028667. 1991
- 35 Yamashita M, Takemoto Y, Ihara E, Yasuda H · Macromolecules, 1996, 29: 1798
- 36 Evans W J, Katsumata H · Macromolecules, 1994, 27: 2330

- 37 Yui N, Dijkstra P J, Feijen J. *Makromol Chem*, 1990, 191, 481
- 38 Deng X M, Zhu Z X, Xiong C D. *J Appl Polym Sci*, 1997, 64, 1295
- 39 邓先模, 袁明龙. 中国专利, 申请号 96117591.5. 1996
- 40 袁明龙, 邓先模. 中国专利, 申请号 96117690.3. 1996
- 41 Deng X M, Yuan M L, Xiong C D. *J Appl Polym Sci*, 1998, in press
- 42 Bazile D, Bassoullet M T. *J Pharm Sci*, 1995, 84, 493
- 43 熊成东, 戴琦, 邓先模等. 化学通报, 1994, 59
- 44 Deng X M, Xiong C D, et al. *J Polym Sci, Part C: Polym Lett*, 1990, 28, 411
- 45 Deng X M, Xiong C D, et al. *J Appl Polym Sci*, 1995, 55, 1193
- 46 Xiong C D, Deng X M, et al. *J Appl Polym Sci*, 1995, 55, 865
- 47 王身国, 邱波, 王志峰. 中国专利, 申请号 92113100.3. 1992
- 48 沈正荣, 朱家惠, 马臻. 功能高分子学报, 1995, 8, 489
- 49 Elrsseff J, Anseth K, Langer R. *Macromolecules*, 1997, 30, 2182
- 50 Kimura Y, Shirotani K, Yamane H, Kitao T. *Macromolecules*, 1988, 21, 3388
- 51 Barrear A, Zylstra E, Lansbury P T, Langer R. *J Am Soc*, 1993, 115, 11010
- 52 Zhu K J, Song B H, Yang S L. *J Polym Sci, Polym Chem*, 1989, 27, 2151
- 53 Yolles S, Eldridge J E, Woodland J H R. *Polymer News*, 1970, 1, 9
- 54 Beck L R, Cowsar D R, Lewis D H, et al. *Fertil Steril*, 1979, 5, 545
- 55 Yamakawa I. *J Pharm Sci*, 1990, 79, 505
- 56 Zhang X C, McAuley K B, Goosen M F A. *J Control Release*, 1995, 34(2), 175
- 57 Mariette B, Coudane J, Vert M, et al. *J Control Release*, 1993, 24(1-3), 237
- 58 Eeink M J. *Advances in Drug Delivery Systems*, Amsterdam: Elsevier Sci Pub, 1987, 225
- 59 Bodmeier R, Oh K H, Chen H. *Int J Pharm*, 1989, 51, 1
- 60 Ogawa Y, Yamamoto M, Okada H, et al. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(3), 1095
- 61 Wichert B, Rohdewald P. *J Control Release*, 1990, 14, 269
- 62 Fessi H, Puisieux F, Devissaguet J P, et al. *Int J Pharm*, 1989, 55, R1
- 63 Wang H T, Palmer H, Linhardt R J, et al. *Biomaterials*, 1990, 11, 679
- 64 Cha Y, Pitt C G. *J Control Release*, 1988, 7, 69
- 65 Khor E, Tay L F, Goh K S, et al. *Biomaterials*, 1996, 17(16), 1631
- 66 Ogawa Y, Yamamoto M, Takada S, et al. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36, 1502
- 67 Li Y, Christian V, Thomas K. *J Control Release*, 1994, 32(2), 121
- 68 李雄伟, 邓先模等. 中国药学杂志, 1996, 31, 661
- 69 郭颖志, 邓先模等. 高分子材料科学与工程, 印刷中
- 70 Li X W, Xiao J, Deng X M, et al. *J Appl Polym Sci*, 1997, 66, 583
- 71 李雄伟, 邓先模等. 高分子材料科学与工程, 1998, 14(3), 20
- 72 贾文祥, 邓先模等. 中华微生物学和免疫学杂志, 1997, 17, 342
- 73 李孝红, 邓先模等. 高分子学报, 1998, 1999, (1), 81
- 74 Goepferich A. *Proc Int Sym Control Release Bioact Mater*, 1996, 23, 341
- 75 Hudson A J, Lewis K J, Rao M V, et al. *Int J Pharm*, 1996, 136(1-2), 23
- 76 Hsu Y Y, Gresser J D, Trantolo D J, et al. *J Control Release*, 1996, 40(3), 293
- 77 Cha Y, Pitt C G. *J Control Release*, 1988, 7(1), 69
- 78 Wagenaar B W, Mueller B W. *Biomaterials*, 1994, 15(1), 49
- 79 Ramtoola Z, Corrigan O L, Barrett C J. *J Microencapsulation*, 1992, 9(4), 415
- 80 Pascal L C, Estebe J P, Cheanne F, et al. *J Polym Sci*, 1995, 84(1), 75
- 81 Okada H, Heya T, Ogawa Y, et al. *Pharm Res*, 1991, 8(5), 584
- 82 Wichert B, Rohdewald P. *J Microencapsulation*, 1993, 10(2), 195

- 83 Hermann J, Bodmeier R. *Int J Pharm*, 1995, 126: 129
- 84 Asano M, Yoshida M, Omichi H, et al. *Pharm Sci*, 1995, 1(9) : 433
- 85 Deng X M, Li X H, et al. *Chinese J Polym Sci*, 1998, in press
- 86 Eldridge J H, Staas J K, Meulbroek J A, et al. *Mol Immunol*, 1991, 28(3) : 287
- 87 Yan C H, Resau J H, Hewetson J, et al. *J Control Release*, 1994, 32: 231
- 88 Cedrati N, Maincent P, Thomes F, et al. *Artif Cells, Bloods Substitute*, 1994, 22(3) : 867
- 89 Allemann E, Gurny R, Doelker E, et al. *J Control Release*, 1994, 29(1-2) : 97
- 90 Kulkarni R K, Moore E G, Hegyelli A F, et al. *J Biomed Mater Res*, 1971, 5: 169
- 91 Getter L, Catrigh D E, Brady J M, et al. *J Oral Surg*, 1972, 70: 344
- 92 Bostman O M. *J Bone Joint Surg*, 1991, 73A: 148
- 93 Claes L, Rehm K, Helling H J, et al. *Adv Sci Technol*, 1995, 12: 653
- 94 Bergsma J E, Rozema F R, Bos R R M, et al. *J Oral Maxillofac Surg*, 1993, 51: 666
- 95 邓先模, 熊成东, 罗福成, 罗朝英. *华西口腔医学杂志*, 1996, 14: 254
- 96 Partio E K, Bostman O, Hirrensalo E, et al. *Acta Orthop Scanol Suppl*, 1990, 237: 86
- 97 Rethman M P, Setterstrom J A, Jacob E, et al. *J Dent Res*, 1988, 67: 298
- 98 Boyan B D, Agrawal C M, Hakman J D. WO, 28117. 1996
- 99 Mooney D J, Park S, Kaufman P M, et al. *J Biomed Mater Res*, 1995, 29(8) : 959
- 100 Beumer G J, Van Blitterswijk C A, Ponc M. *J Biomed Mater Res*, 1994, 28(5) : 545
- 101 Freed L E, Marquis J C, Nohria A, et al. *J Biomed Mater Res*, 1993, 27: 11
- 102 Cima L G, Ingber D E, Vacanti J P, et al. *Biotechnol Bioeng*, 1991, 38: 145
- 103 Schugers C, Grandfils C, Teyssie P, et al. *J Biomed Mater Res*, 1995, 29(11) : 1349
- 104 Thomson R C, Giordano G G, Collier J H, et al. *Biomaterials*, 1996, 17(3) : 321
- 105 Puleo D A, Holleran L A, Doremus R H, et al. *J Biomed Mater Res*, 1991, 25: 711
- 106 Pearce E M. *Contemporary Topic in Plymer Science*, 1977, 2: 251
- 107 Leenslag J W, Kroes M T, Pennings A J, et al. *Macromol Chem*, 1987, 188: 1809
- 108 Benicewicz B C, Shalaby S W. *Polym Prepr*, 1989, 30(1) : 499
- 109 Postema A R, Pennings A J. *J Appl Polym Sci*, 1990, 39(6) : 1275
- 110 Sheffield W D, Johns D B, Shalaby S W, et al. EP, 225162. 1985
- 111 Scott R, et al. *Br Polym J*, 1988, 62(1) : 26
- 112 Kricheldorf H R, Kreiser S I. *Macromol Symp*, 1996, 103: 85

Advance of Preparation and Application of Polylactide and Its Copolymers

Li Xiaohong, Yuan Minglong, Xiong Chengdong, Deng Xianmo

(*Chengdu Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Chengdu 610041*)

Huang Zhitang

(*Institute of Chemistry, Academia Sinica, Beijing 100080*)

Summary The preparation of polylactide and its copolymers and the application in biomedical fields, such as drug delivery system, bone fixing, tissue repairing and surgical mending are described in details. Subsequently, the paper makes a prospect for the research and development of polylactide and its copolymers.

Key words Polylactide and its copolymers, Polymerization mechanism, Application, Biomedical field