

聚磷酸酯医用材料

汪朝阳^{1,2}, 赵耀明^{1*}

(1. 华南理工大学材料学院, 广州 510640; 2. 华南师范大学化学系, 广州 510631)

摘要:聚磷酸酯是一种生物相容性好、结构较易进行修饰和功能化的生物降解高分子, 可以应用于药物缓释材料、组织工程材料、动物体内显影剂等医用领域。本文论述了近年来的聚磷酸酯医用材料的研究进展, 尤其是作为药物缓释材料的合成与应用情况。随着合成研究的深入, 聚磷酸酯在医用材料方面的应用将更加引人注目。

关键词:聚磷酸酯; 医用材料; 药物缓释; 合成; 应用

引言

目前, 生物降解高分子降解材料的研究越来越引人注目, 特别是聚乳酸类生物降解高分子^[1-3]。但近年来, 聚磷酸酯类生物降解高分子材料的研究也异常活跃, 尤其是作为药物缓释材料方面的合成与应用。事实上, 聚磷酸酯是一种生物相容性好、结构较易进行修饰和功能化的生物降解高分子, 作为一种医用材料, 不仅被应用于药物缓释领域, 而且也被应用组织工程材料、动物体内显影剂等医用领域。本文对近年来聚磷酸酯医用材料的研究进展进行了综述。

1 药物缓释材料类聚磷酸酯

在聚磷酸酯类生物降解高分子的报道中, 作为药物缓释载体研究最为突出。一方面, 与聚磷酸酯结构较易进行修饰和功能化有关, 使其易于直接链接药物分子或增强药物活性的氨基酸等组分; 另一方面, 生物体内存在大量磷酸酯类活性物质, 使各种合成的聚磷酸酯具有良好的生物相容性, 特别是有时能针对性地对某些肿瘤细胞发挥药效。因此, 早在 20 世纪 80 年代, Penczek 等就提出了聚磷酸酯作为药物缓释载体的研究。

在国内, 武汉大学卓仁禧研究组长期从事高分子药物方面的研究, 从 20 世纪 80 年代中期开始, 对聚磷酸酯类功能高分子的药物缓释应用也做了大量工作, 并且逐渐形成自己的研究特色。从方法上看, 聚磷酸酯医用材料的合成, 大致可以分为开环聚合法和磷酸缩聚法, 药物缓释载体类聚磷酸酯的合成也不例外。对药物缓释载体类聚磷酸酯的合成研究, Penczek 等国外学者的工作主要集中于开环聚合法, 而国内武汉大学卓仁禧院士在两个方面都有深入的研究。

1.1 开环聚合法合成的聚磷酸酯

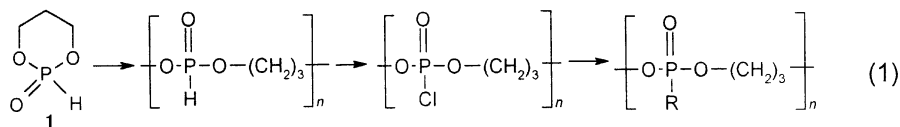
1.1.1 开环均聚 在药物缓释载体聚磷酸酯的开环聚合法合成中, 具体合成路线有: 单体 2-氢-2-氧-1,3,2-二氧六环磷酸酯(亦名 2-氢-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环己烷, 或三亚甲基亚磷酸酯)**1** 的开环

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(020885);

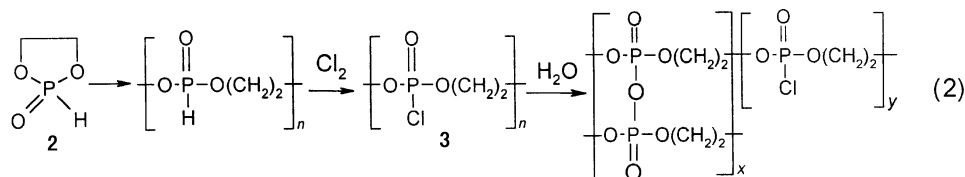
作者简介:汪朝阳, 男, 32 岁, 副教授, 博士, 主要从事生物降解高分子材料的合成与应用研究;

* 通讯联系人。

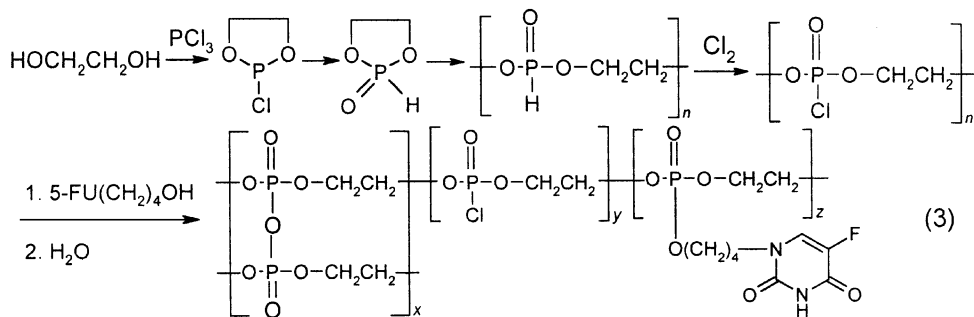
聚合、氯化、取代等步骤(式 1)。其中, **R** 为含有苯甲酸、苯胺、苯酚、硫酚、咪唑、腺嘌呤等活泼氢的化合物或药物。实验证明, 这种基体通过侧基与药物相连的给药体系, 比普通体系释药时间延长了一倍。随后, 又发展了侧基为羟乙基、乙基、苯氧基、苯基等的聚磷酸酯, 并且脂肪族侧链的聚合物释药时间一般较芳香族侧链聚合物短^[3~6]。



武汉大学卓仁禧研究组 1995 年报道, 从五元环单体 **2**(2-氢-2-氧-1,3,2-二氧五环磷酸酯) 出发, 以三异丁基铝(TIBA)为引发剂进行开环聚合, 氯气氯化后水解, 可以获得了一种交联型聚磷酸酯(式 2)。以之作为左旋-18-甲基炔诺酮(LNG)载体, 采用单植片和夹心片的方式, 进行了药物缓释研究, 发现夹心片对 LNG 的释放几乎达到零级释放, 释放速率比单植片更平稳, 且冲击释放量降低了近三分之二^[7]。



采用类似的路线, 如果单体 **2** 开环、氯化后, 先与 *N*-羟丁基-5-氟尿嘧啶[5-FU(CH₂)₄OH]反应, 之后再水解, 获得的聚磷酸酯侧链上可以化学键合模拟药物 5-FU(CH₂)₄OH, 接枝率为 14.8%(式 3)。对该载药材料的体外释药性能进行研究, 发现这种部分交联的聚磷酸酯能够较长时间地缓释药物^[8]。

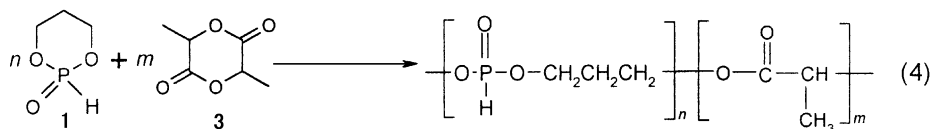


酶催化剂安全友好, 可以避免一般催化剂残余对医用材料带来的不利影响。最近, 卓仁禧等人成功地将猪胰腺脂肪酶固定多孔渗水的硅胶粒上, 并顺利地应用于环状单体二亚甲基丁基磷酸酯的开环均聚, 聚合物数均分子量在 1642 到 5783 之间, 并且再生的酶催化剂比第一次应用于开环时可获得更高的分子量^[9]。

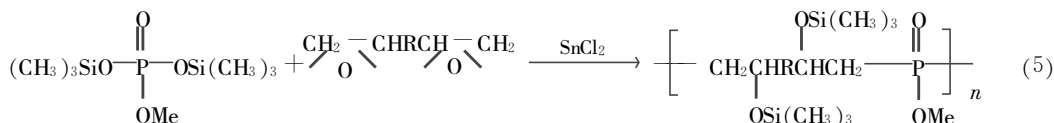
1.1.2 开环共聚 环状单体 **1** 用类似式(3)的方法, 经过开环均聚、氯化、水解三步反应, 也可以合成交联的聚磷酸酯, 并且单体 **1** 和单体 **2** 可以合成共聚的交联聚磷酸酯。使用它们作为抗肿瘤药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)的载体, 采用单层骨架片、双层骨架片和夹心片的载药方式进行控制释放, 发现药物体外释放效率可以通过改变骨架层中药物的含量控制, 特别是夹心片可以获得长时间较好的效果^[10]。

由于聚乳酸类高分子是一类安全的生物降解医用材料, 其生物相容性好, 广泛应用为药物释放

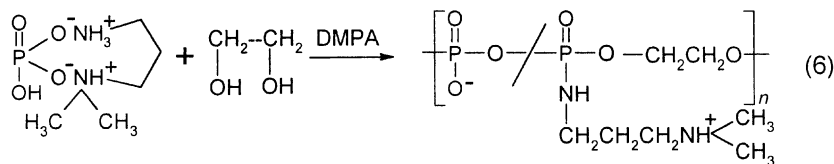
(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>



载体等医用领域^[2,3],因此卓仁禧等试图将聚乳酸和聚磷酸酯的结构单元引入同一聚合物中。同样用 TIBA 催化引发,单体 **1** 与 *D,L*-丙交酯 **3** 进行开环共聚,可以得到水溶性的共聚物(式 4)^[11]。如果用异丙醇铝引发 **3** 与二亚甲基甲基磷酸酯的共聚,也可得到亲水性好的聚磷酸酯^[12]。



除上述环状的酯类含磷单体(如单体 **1**)进行开环聚合可以得到聚磷酸酯外,亚磷酸(H_3PO_3)或磷酸(H_3PO_4)及它们的衍生物对二环氧化物的开环加成聚合,也可以得到聚磷酸酯(式 5),并且加聚产物还可以继续进行转变^[6]。值得注意的是,该方法在 10 多年前就已经发现,但目前这方面的研究仍不多见。



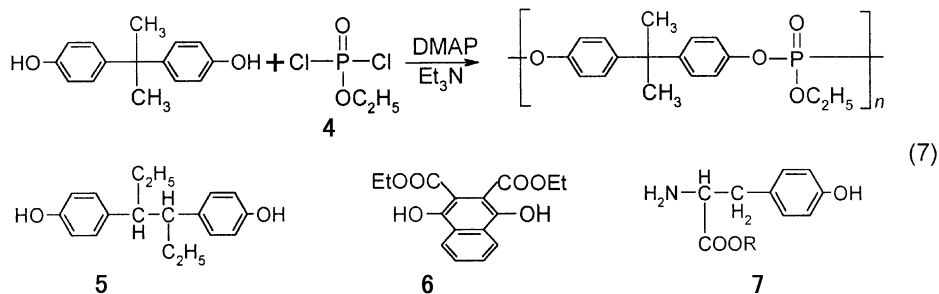
近来,也有文献报道,环状的有机磷酸盐可以与乙二醇进行开环共聚,得到侧链带胺盐基团的聚磷酸酯(式 6),如果仅环状有机磷酸盐则开环均聚得到侧链带胺盐基团的聚磷酸盐。在研究各种环状、非环状的有机磷酸盐的反应活性基础上,日本学者不仅合成了上述聚合物,而且提出了两性离子缩聚机理(zwitterion polycondensation mechanism)的新概念^[13]。

1.2 磷酰缩聚法合成的聚磷酸酯

使用磷酰二氯,与含有双活性氢基团(如羟基、氨基)的化合物,进行脱氯化氢的缩聚反应,也可以合成聚磷酸酯。一般双活性氢化合物的缩聚产物,通常只作为压片式载体使用。如果使用具有生理活性的双酚和键入含有药物的双羟基化合物,以及具有双活性氢基团的氨基酸进行缩聚,可以直接将药物引入主链,从而发挥多重药效;或通过聚磷酸酯主链中某些氨基酸链节的特殊活性,可以提高药物的选择性。

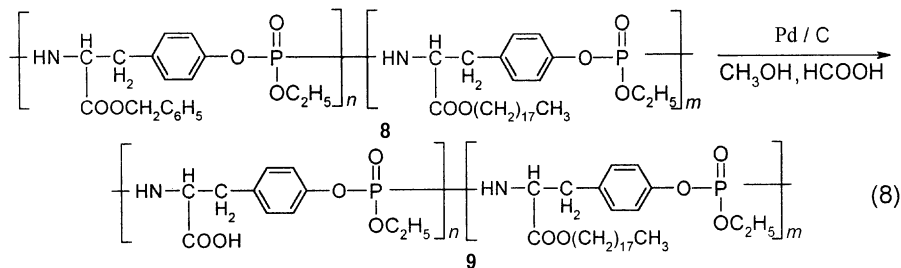
1.2.1 双酚类双活性氢化合物的缩聚 双酚 **A** 与二氯磷酸乙酯 **4**、二氯膦甲酸乙酯、二氯膦乙酸乙酯等磷酰二氯的反应,可以合成生物可降解聚磷酸酯(式 7),其以压片的形式可被用作 5-FU 的药物缓释载体^[14]。3,4-双(对羟基苯基)己烷(己烷雌酚)**5** 是一种具有生理活性的双酚,与 **4** 反应,可得到含己烷雌酚的聚磷酸酯;与二氯膦甲酸乙酯反应,可以将类似于抗病毒药物膦甲酸三钠盐的结构引入聚合物主链。体外实验表明,此类疏水性强的聚磷酸酯具有较好的体外抗艾氏腹水癌活性^[15]。

类似地,1,4-二羟基-2,3-萘二甲酸乙酯(茜草双酯)**6**,与 **4** 等磷酰二氯反应,可以合成作为 5-FU 的药物载体的聚磷酸酯。茜草双酯具有升高人体白细胞的功效,被用于治疗由于癌症的放射治疗或化疗引起的白细胞减少症。因此,主链含茜草双酯结构单元的聚磷酸酯,用于 5-FU 的片剂载体使用时,可望同时释放出 5-FU 和茜草双酯,从而发挥双重的药理活性^[16]。

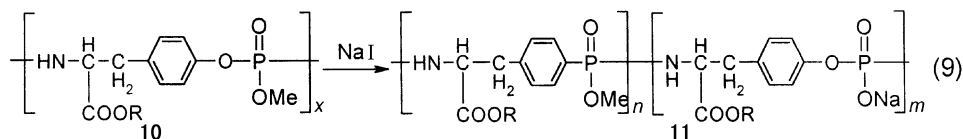


1.2.2 氨基酸类双活性氢化合物的缩聚 酪氨酸酯 **7** 同时具有羟基和氨基, 其与 **4** 反应, 可以得到主链含酪氨酸的聚磷酸酯药物缓释材料。以氨甲蝶呤(MTX)为药物模型, 当 R 基团为十八烷基、苄基时, 合成的聚磷酸酯疏水性较强, 可以得到外观为黄色粉末、平均粒径小于 10 μm 的载药微球; 而且, 不同 R 基团的聚磷酸酯也可以制备 MTX 植入片, 并随着 R 中烷基碳链的增长, 聚合物疏水性增强, MTX 植入片的释药速度随之减慢^[17]。

如果同时使用酪氨酸苄酯、酪氨酸十八烷基酯(**7** 中 R 分别为苄基、十八烷基)与磷酸二氯 **4** 反应, 可以得到不同 R 基团比例的共聚物 **8**。聚磷酸酯 **8** 可以部分或全部脱去苄基(式 **8**), 从而可以通过大分子 **9** 的酯化或酰胺化反应, 引入具有羟基或氨基的物质, 如 1,3-二羟甲基-5-氟尿嘧啶或氨甲蝶呤钠盐, 最终合成具有两亲性的含有 5-FU 或 MTX 的聚磷酸酯。由于肿瘤细胞中磷酸酯酶、磷酸酰胺酶和酪氨酸蛋白激酶的活性和含量比正常的细胞高, 因此将其作为药物载体提高了药物的选择性^[18]。

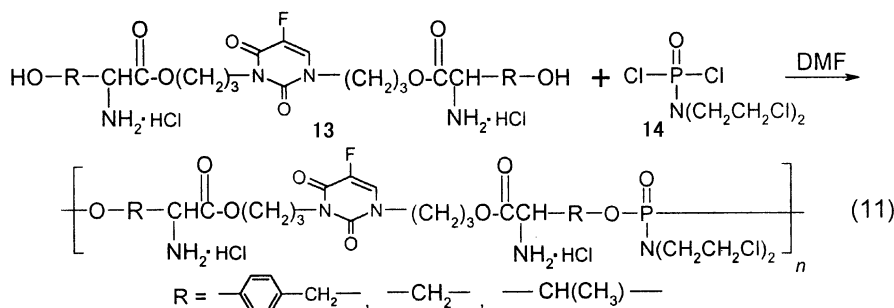
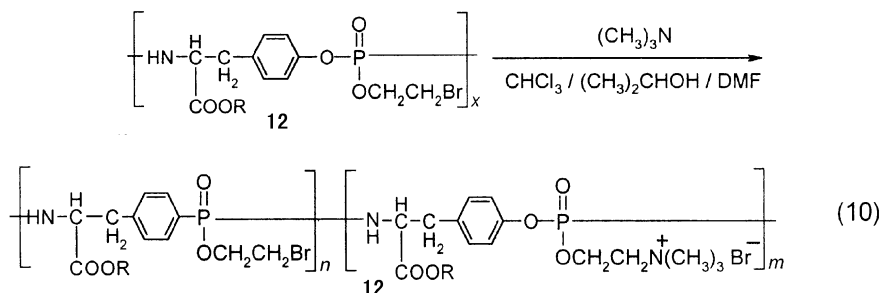


同样用酪氨酸酯 **7** 为含活泼氢的单体, 但用单体二氯磷酸甲酯代替 **4**, 所得缩合产物 **10** 进一步脱甲基, 可以合成主链带负电荷的聚磷酸酯 **11**(式 **9**); 如果用单体二氯磷酸- β -溴乙酯代替 **4**, 其缩合产物 **12** 进一步季铵化, 可以合成主链带正电荷的聚磷酸酯 **13**(式 **10**)。R 相同时, **13** 的亲水性最强, **11** 次之, 而不带电荷的同类聚磷酸酯最差, 且降解速率顺序也如此。以牛血清蛋白为模型, 卓仁禧等还探讨了三种带有不同电荷聚磷酸酯作为蛋白质控制释放材料的性能^[19]。

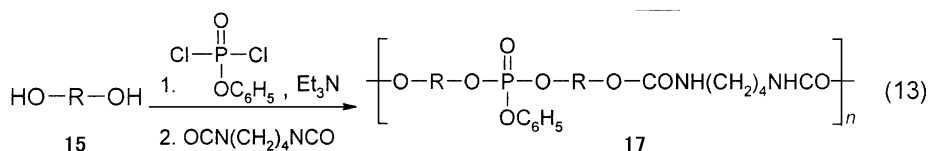
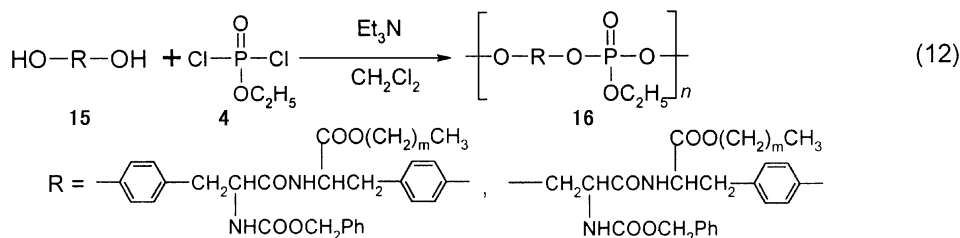


如果以含 5-FU 的氨基酸类双活性氢化合物 **13**, 与双(2-氯乙基)氨基磷酸二氯 **14** 缩聚, 共聚物将含有氨基酸、磷酸酯、抗肿瘤药物等多个结构单元(式 **11**), 有利于对癌症进行联合化疗。值得注意的是, 此处所采用的方法, 也可用于末端为氨基的含 5-FU 的氨基酸类双活性氢化合物与 **14** 缩

聚,但合成的是聚磷酸酯,其由于肿瘤细胞中磷酸酯酶的活性和含量比正常的细胞高,作为药物载体时也可提高药物的选择性^[20]。



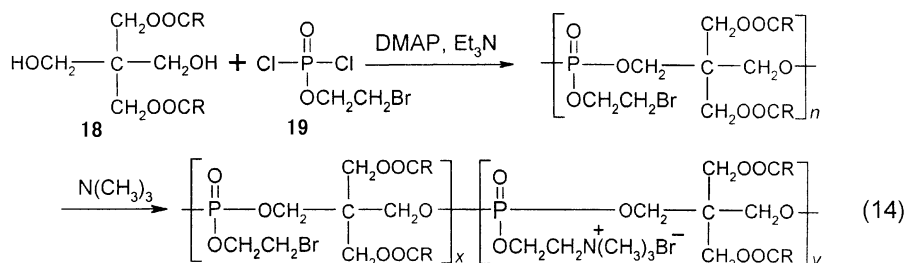
1.2.3 肽类双活性氢化合物的缩聚 使用含有羟基的氨基酸(如丝氨酸、酪氨酸),先合成含双羟基的二肽(酪氨酸-酪氨酸,或丝氨酸-酪氨酸)**15**,再与二氯磷酸乙酯**4**缩聚,可合成新型聚磷酸酯**16**(式12)。由于聚合物**16**中重复的结构单元为磷酸酯、氨基酸(尤其是酪氨酸),因此生物降解性、生物相容性好,特别是适宜于作为免疫佐剂。通过雌鼠对SjAg可溶性抗原的血清抗体反应测试表明,含酪氨酸-酪氨酸单元的聚磷酸酯**16**具有较强的辅佐活性^[21]。



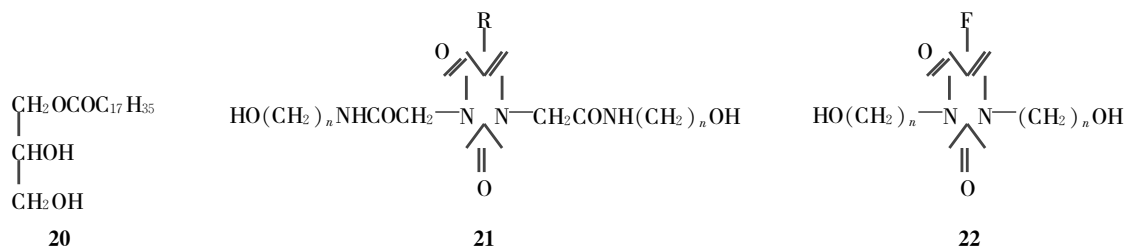
为了获得高分子量、更便于加工成型的聚磷酸酯药物释放材料,卓仁禧等用肽类双活性氢化合物**15**的缩聚产物进行扩链,合成了新型聚磷酸酯-聚胺酯共聚物**17**(式13),并作为片剂载体应用于牛血清蛋白的释放。由于**17**中丁二胺单元是尿循环中间产物,而另一部分是含大天然氨基酸长链酯的二肽,因此其降解产物是无毒、无代谢障碍的。聚合物**17**的数均分子量0.9~1.3万,比非扩链的聚磷酸酯有较大提高^[22]。在国外,也有人研究了聚磷酸酯-聚胺酯共聚物的合成及其药物释放功能^[23],而且近有药物释放材料用聚磷酸酯数均分子量达1.8万的报道^[24]。

1.2.4 多元醇类双活性氢化合物的缩聚 使用季戊四醇二脂肪酸酯 **18** 作为二羟基化合物,与二氯磷酸- β -溴乙酯 **19** 溶液聚合后,再与三甲胺反应(季胺化率 46%~49%),可以合成含双疏水侧链的磷脂酰胆碱型聚磷酸酯(式 14),它可以作为接近天然磷脂特性的脂质体膜材。采用逆相蒸发法,可以制备直径为 2~6 μm 的脂质体。当包载药物时,脂质体对 5-FU 的封装率为 30%^[25]。

类似地,以二氯磷酸- β -氯乙酯为单体,与 **18** 进行缩聚,然后用氨水进行氨基化(氨基化率 71%左右),可以制备磷脂酰乙醇胺型聚磷酸酯脂质体膜材。采用逆相蒸发法,可以制备直径为 3.59 μm 的单层球状脂质体。包载药物时,5-FU 的包封率为 42%~57%。这些人工合成的脂质体膜材,解决了天然磷脂因寿命短、易被氧化、稳定性差而应用受限制的不足^[26]。



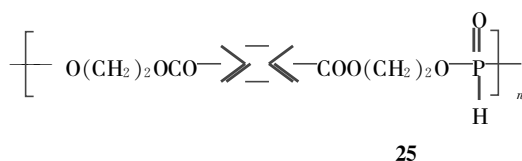
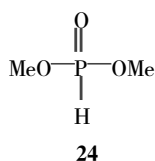
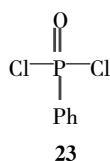
如果使用 α -单硬脂酸甘油酯 **20** 作为二羟基化合物, 与 **19** 缩聚后用 $\text{RN}(\text{CH}_3)_2$ 进行季铵化(季铵化率 31%~50%), 也可以制备磷脂酰胆碱型聚磷酸酯脂质体膜材。同样采用逆相蒸发法制备脂质体, 发现四种脂质体中, 极性头部的烷基 R 的链越长, 脂质体越大。用于包载药物时, 5-FU 的包封率为 25%~32%, 体外药物释放性能测定表明在 60h 内有很好的缓释效果^[27]。



1.2.5 其他双活性氢化合物的缩聚 即使没有酪氨酸等具有特殊性能的氨基酸单元,仅使用含 5-FU 单元的二醇类化合物,如 **21**、**22**,得到的高分子抗癌药物,也可以提高活性。特别是与单体 **14** 缩聚得到的聚磷酸酯,由于引入了氮芥结构,而某些氮芥衍生物和核酸碱基衍生物(如 5-FU),是两类使用最广泛的抗癌药物,且 5-FU 和氮芥具有协同作用,因此其抗肿瘤活性仍比单用任一药物的活性高,也可以达到多种药物联合化疗的目的^[28, 29]。

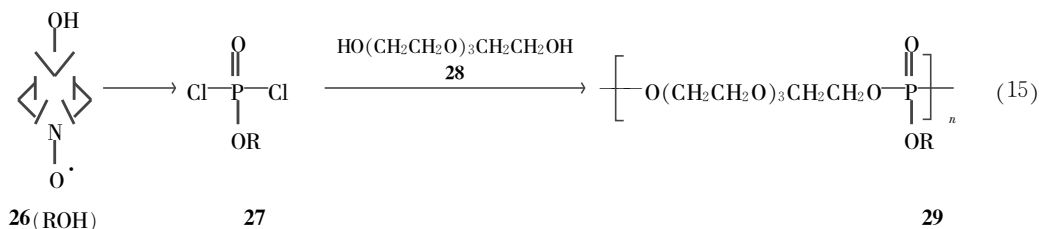
2 组织工程材料类聚磷酸酯

使用苯基膦酰二氯 **23** 等与双酚 A 进行界面缩合, 可得到分子量可达 2~4 万的聚合物; 使用膦酸二甲酯 **24** 与 PET 单体对苯二甲酸二乙二醇酯进行酯交换反应而缩聚, 可以得到类似 PET 的含磷聚合物 **25**。聚合物 **25** 等的准确命名应该是聚膦酸酯, 但它具有与聚磷酸酯类似的性质, 如生物降解性、生物相容性等, 因此在生物医学材料中往往一起被提及。由于 **25** 等聚膦酸酯主链中含有苯环结构, 能调节它们的降解性能, 因此它们可以被用作骨移植的组织工程材料^[30~33]。



3 组织显影用的聚磷酸酯

使用含有稳定氮氧自由基的特殊磷酰氯——二氯磷酸—O—(1-氧-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶醇)酯 **27**, 分别与各种二醇(如四甘醇 **28**、三甘醇、二甘醇、1,6-己二醇、1,8-辛二醇、*N*-乙基二乙醇胺、*N*-正丁基二乙醇胺等反应), 可以制得含有稳定氮氧自由基的聚磷酸酯(如 **29**)(式 15), 它们具有比氮氧自由基 4-羟基-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶-1-氧 **26** 更高的弛豫性能。由于聚磷酸酯生物相容性好, 因此得到的聚磷酸酯稳定氮氧自由基更有利于对动物的肿瘤组织进行显影, 越容易获得清晰的影像^[34]。



4 结束语

聚磷酸酯类高分子中的 P—O 键可以降解、生物相容性好, 使其可以作为一种重要的可降解生物医学材料; 而其结构变化的多样性, 为聚磷酸酯的应用开辟了广阔的空间, 除药物缓释、组织工程、体内显影等医用领域外, 甚至还可应用于基因治疗^[35]。例如, 在药物缓释材料中, 聚磷酸酯既能以压片式包载药物, 也能以键接式进行缓释, 特别是后者的应用方式, 极大地发挥了聚磷酸酯易于功能化的优势。不仅如此, 从目前的研究现状看, 聚磷酸酯仅在药物缓释材料中研究非常活跃, 且国内占有一定的优势, 而在其他医用领域的研究中相对较少。因此, 加强聚磷酸酯类生物降解高分子的合成与应用研究, 很有必要, 且前途广阔。特别是针对当前对生物降解材料应用于组织工程的研究热潮中, 主要集中于聚乳酸类高分子的情况^[36], 可以充分拓宽聚磷酸酯的研究空间。

展望聚磷酸酯类医用材料的研究前景, 新的共聚物的合成是其中一个重要的方向。特别是含有活性结构单元(如含活性氢的药物、氨基酸、肽类等)的共聚物, 更便于聚磷酸酯作为药物缓释载体进行药物的联合治疗, 发挥协同效应; 而含有特殊骨架的聚磷酸酯类共聚物, 则有利于开拓这类生物降解材料的新用途。

同时, 鉴于一般情况获得的聚磷酸酯分子量不高, 影响了成型加工和更广泛的应用, 故进一步改进合成技术, 提高聚磷酸酯的分子量, 也是一个关键性课题。其中, 二异氰酸酯扩链不失为一个好方法, 尤其是使用后其降解的残余物不会具有毒性的二异氰酸酯(如 1,4-正丁基二异氰酸酯、赖氨酸二异氰酸酯等)^[32]。

可以预见, 随着合成技术的提高, 聚磷酸酯在医用材料方面的应用将更加引人注目。2002 年 10 月 29~31 日, 在由武汉大学发起, 武汉大学生物医用高分子实验室与 Johns Hopkins Singapore 生

物医学中心组织与治疗工程实验室联合举办的 2002 生物医用高分子材料研讨会上,聚磷酸酯类医用材料就是其中的一个重点讨论对象,这也从一个侧面反映了聚磷酸酯医用材料光明的未来。

参考文献:

- [1] Kricheldorf H R. *Chemophere*, 2001, 43, 49~54.
- [2] 杨帆, 林茵, 赵耀明, 等. *中国药房*, 2002, 13(5): 263~265.
- [3] 张晟, 王亚辉, 张新民, 等. *合成化学*, 1999, 7(4): 394~400.
- [4] Penczek S, Laienps G, Klosinski P. *Pure & Appl Chem*, 1984, 56(10): 1309~1322.
- [5] Li N H, Richards M, Brandt K, et al. *Polym Prepr*, 1989, 30(1): 454~455.
- [6] Penczek S, Baran J, Biela T, et al. *Bri Polym J*, 1990, 23(3): 213~220.
- [7] 罗毅, 卓仁禧, 范昌烈. *合成化学*, 1995, 3(3): 271~274.
- [8] 罗毅, 卓仁禧, 范昌烈. *中国医药工业杂志*, 1994, 25(6): 267~269.
- [9] He F, Zhuo R X, Liu L J, et al. *Reactive and Functional Polymers*, 2001, 47: 153~158.
- [10] 罗毅, 卓仁禧, 范昌烈. *高等学校化学学报*, 1995, 16(10): 1633~1636.
- [11] 范昌烈, 李兵, 刘振华, 等. *高等学校化学学报*, 1995, 16(6): 971~973.
- [12] Wen J, Zhuo R X. *Polymer International*, 1998, 47(4): 503~509.
- [13] Wang C H, Iwami D, Takayama T, et al. *Reactive and Functional Polymers*, 1998, 37: 49~56.
- [14] 罗毅, 卓仁禧, 范昌烈. *高等学校化学学报*, 1994, 15(6): 932~934.
- [15] 罗毅, 卓仁禧, 范昌烈. *高等学校化学学报*, 1994, 15(7): 1090~1092.
- [16] 卓仁禧, 崔竞舟, 刘立建. *合成化学*, 1997, 5(4): 385~388, 373.
- [17] 范昌烈, 胡斌, 卓仁禧. *高等学校化学学报*, 1995, 16(11): 1802~1805.
- [18] 范昌烈, 胡斌, 卓仁禧, 等. *高等学校化学学报*, 1997, 18(1): 149~153.
- [19] 毛海泉, 卓仁禧, 范昌烈, 等. *高等学校化学学报*, 1993, 14(12): 1743~1747.
- [20] 赵儒林, 范昌烈, 卓仁禧. *功能高分子学报*, 1989, 2(4): 304~308.
- [21] Mao H Q, Zhuo R X, Fan C L. *Polym J*, 1993, 25(5): 499~505.
- [22] 卓仁禧, 王均, 毛海泉. *高等学校化学学报*, 1997, 18(7): 1207~1211.
- [23] Dahiyat B I, Posadas E M, Hirose S, et al. *Reactive Polymers*, 1995, 25(2): 101~109.
- [24] Renier M L, Kohn D H. *J Biomed Mat Res*, 1997, 34(1): 95~104.
- [25] 刘振华, 曾春龙, 范昌烈, 等. *高分子学报*, 1997, 2: 194~198.
- [26] 刘振华, 陈懋, 范昌烈, 等. *高等学校化学学报*, 1997, 18(9): 1556~1559.
- [27] 刘振华, 曾春龙, 范昌烈, 等. *高分子学报*, 1995, 4: 483~487.
- [28] 陈衡生, 卓仁禧, 周念恩. *高分子学报*, 1987, 3: 217~221.
- [29] 范昌烈, 麦才淦, 徐建军, 等. *高分子通讯*, 1985, 1: 77~80.
- [30] Richards M, Dahiyat B I, Am D M, et al. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1991, 29(8): 1157~1165.
- [31] Richards M, Dahiyat B I, Am D M, et al. *J Biomed Mat Res*, 1991, 25(9): 1151~1167.
- [32] Leong K W, Mao H Q, Zhuo R X. *Chin J Polym Sci*, 1993, 25(5): 499~505.
- [33] Lo H, Kadiyala S, Guggino S E, et al. *Materials Research Society Symposium Proceedings*, 1994, 331: 41~46.
- [34] 俞开潮, 卓仁禧. *波谱学杂志*, 1996, 13(5): 417~422.
- [35] Wang J, Mao H Q, Leong K W. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(38): 9480~9481.
- [36] 朱惠光, 计剑, 高长有, 等. *功能高分子学报*, 2001, 14(4): 488~492.

Polyphosphate Esters Medical Materials

WANG Zhao-yang^{1,2}, ZHAO Yao-ming^{*1}

(1. *Institute of Materials, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China;*

2. *Department of Chemistry, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)*

Abstract: Polyphosphate esters are a kind of biodegradable polymer with good biological compatibility, and their structures are easily modified and functionalized. They have extensive applications in medical field, such as drug controlled release material, tissue engineering material and developer used for creature organ. In this paper, the recent progresses in polyphosphate esters medical materials are reviewed. Especially the syntheses and applications of polyphosphate esters for drug controlled release material are introduced in detail. With the development of syntheses research on polyphosphate esters, their applications in medical field will be more wonderful and interesting.

Key words: Polyphosphate ester; Medical material; Drug controlled release; Synthesis; Application

(上接第 12 页)

- [19] 张楷亮, 王立新. 中国塑料, 2001, 15(3): 37~39.
- [20] Cao Y M, Sun J, Yu D M. Proceedings of The 6th International Conference on Properties and Applications of Dielectric Materials, 2000, 1—2(VOLS 1&2): 903~904.
- [21] Hayes B S, Nobelen M, Dharia A K, et al. International Sampe Technical Conference Series, 2001, 33: 1050~1059.
- [22] He S J, Shi B Y, Bai J, et al. Polymer, 2001, 42: 9641~9647.
- [23] Karger-Kocsis J, Gremmels J. ANTEC 2000, Society of Plastics Engineers Technical Papers, Conference Proceedings, 2000, 1—3(VOLS I—III): 840~844.
- [24] Blyakhman Y, Tontisakis A, Senger J, et al. International Sampe Technical Conference Series, 2001, 46: 533~545.
- [25] Ratna D, Banthia A K. Journal of Adhesion Science Technology, 2000, 14(1): 15~25.

Study on Development of Toughening Epoxy Resins

YUAN Li¹, MA Xiao-yan¹, WANG Ying²

(1. *Department of Chemical Engineering of Northwestern Polytechnical University, Xi'an, 710072, China;*

2. *Jinan Petrochemical and Economic College, 250101, China)*

Abstract: Epoxy resin (EP) are known as brittle thermosetting polymers which need to be toughened for various applications. Many new studies on the toughness of EP have been reported in recent years, so some of them are introduced in detail in this paper for further studies of EP.

Key words: Epoxy resin; Toughening; Blending modification