

生物可降解高分子材料及其在药物释放中的应用

刘凤兴, 程为庄^{*}

(同济大学材料科学与工程学院, 上海 200092)

摘要:综述了生物可降解高分子材料的发展情况及其在药物释放领域的应用, 着重介绍了聚乳酸和聚己内酯的研究进展和应用。

关键词:生物可降解高分子材料; 药物释放; 聚乳酸; 聚己内酯

前言

生物可降解高分子的主链上一般含有可水解的不稳定化学键(例如酯键), 在水存在的环境下, 在酶或微生物的作用下可水解降解, 从而高分子主链断裂, 分子量逐渐变小, 以致最终成为单体或代谢成 CO_2 和 H_2O ^[1,2]。

开发生物可降解高分子材料的重要意义不仅在于环保的需要, 更重要的是利用其可降解性, 用作生物医用材料。这类材料不仅可以达到治疗效果, 并可在生物体内分解, 参与人体的新陈代谢, 并最终排出体外^[3]。

一般认为, 生物可降解高分子材料的药物释放机理有材料降解控释机制和药物扩散控释机制, 扩散通道由多种形式产生: 在制备过程中形成、药物扩散后产生及材料部分降解形成, 上述机制在药物释放的不同阶段起主要作用, 因此对材料降解行为和降解速率的控制可以影响控释系统的药物释放行为和释放速度。人们正是针对这种影响因素, 对聚合物进行改性或开发新的高分子材料, 以实现理想的释药行为^[4,5]。

近年来, 生物可降解高分子材料及其在医学领域的应用得到了长足的发展, 也涌现出大量的相关文献。本文主要综述了近年来国内外生物可降解高分子材料(主要是聚乳酸和聚己内酯)的发展情况及其在药物释放领域的应用。

1 聚乳酸

聚乳酸(PLA)是近年来世界上研究开发最活跃的生物可降解高分子材料。PLA 的化学合成法有两种: 一种是“二步法”, 即以 DL 乳酸或 L-乳酸为原料, 在催化剂作用下生成丙交酯, 再开环聚合, 通过变换引发剂的种类和浓度, 合成分子量高达 70 万到 100 万的 PLA; 另一种是“一步法”, 即在溶剂存在的条件下进行缩合脱水反应, 直接生成高分子量的 PLA, 分子量高达 50 万^[1,6]。

然而, 乳酸类聚合物的表面疏水性强, 这影响了其生物降解性以及控释系统的释药行为, 对其进行化学修饰具有重要意义。而聚乙二醇(PEG)具有优越的物理化学以及生物性质, 包括亲水性、在水或有机溶剂中的溶解性及无毒性等, 而且不会产生抗原和免疫原^[7], 所以研究者们常用 PEG

作者简介:刘凤兴(1981—), 男, 江苏人, 同济大学材料科学与工程学院硕士生, 研究方向为生物医用高分子材料。

^{*} 通讯联系人: 程为庄(1943—), 女, 苏州人, 同济大学材料学院教授, 研究方向为高分子材料及其改性。

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

与PLA共聚来实现其改性。Otsuka等^[8]在PLA表面用嵌段共聚的方法形成 α -acetal-PEG-PLA层,再将缩醛基团转化成醛基,与外界水介质中的功能性化合物(例如蛋白质)建立联系。Lucke等^[9]尝试用不同的方法将PEG链段链接到聚(*D, L*-乳酸)(PDLLA)链段上,得到PDLLA-PEG-单甲基醚(Me-PEG-PLA)共聚物,达到理想的表面性能,他们使用*D, L*-丙交酯和不同分子量的PEG-单甲基醚(Me-PEG)反应,得到聚合物膜。Deng等^[7]合成了一种PDLLA-PEG-聚赖氨酸(PELALYS)三元共聚物,这种聚合物兼具了聚酯、PEG和聚酰胺的性质。

我国对PLA的改性研究也有大量报道。第三军医大学的任建敏等^[10]对聚乳酸与聚乙二醇改性聚乳酸(PELA)的体外降解性进行了比较研究,得到了后者降解性大大优于前者的结论。中山大学的罗丙红等^[11]采用乙烯基吡咯烷酮(VP)与PDLLA进行接枝共聚,在PDLLA分子链上,引入亲水性的聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)链段,改善了PDLLA的亲水性。中山大学的全大萍等^[12]以辛酸亚锡为引发剂,以聚乙二醇大分子为共引发剂,进行丙交酯开环聚合,制成了一系列PLA-PEG-PLA三嵌段共聚物,并对产物的性质进行了表征,研究了PEG链段对共聚物降解速率的影响。

PLA的表面亲水性的改善,可以使控释系统很好的与外界水介质产生联系,有利于包含在分子内部的药物向外释放,为控制释放行为提供条件。

2 聚己内酯

聚己内酯(PCL)是具有良好药物通透性能的高分子材料,在医学领域已经有广泛的应用,所以对PCL的研究也很多。PCL和PLA一样也是线性的脂肪聚酯,高分子量的PCL几乎都是由 ϵ -己内酯单体开环聚合而成的。阳离子、阴离子和络合离子型催化剂都可以引发聚合。常规的聚合方法是用辛酸亚锡催化,在140℃~170℃下熔融本体聚合。根据聚合条件的变化,聚合物的分子量可从几万到几十万^[13]。

由于PCL的结晶性强,生物降解速度慢,而且是疏水性高分子,所以其控释效果也有欠缺,仅靠调节其分子量及其分布来控制降解速率有一定的局限性^[14]。因此对PCL进行改性的研究也很广泛。

Gref等^[15]研究了PEG-PCL共聚物中PEG的含量对共聚物降解性质以及对血浆蛋白质的吸收性的影响,得到了理想的PEG含量。Tarvainen等^[16]用三步合成法得到了2,2'-bis(2-oxazoline)链接PCL(PCL-O),将2,2'-bis(2-oxazoline)作为PCL的链混合剂调节PCL的降解性能,提高了PCL的水降解性,同时并保留了其对小分子药物的释放性能,加快了对FITC-右旋糖苷大分子药物的释放。Cao等^[17]用TTP、DPPA和Sn(Oct)₂作为共催化剂,合成了丁基琥珀酸酯己内酯共聚物(PBSC),产物具有柔顺性的主链从而有较好的生物降解性能。在国内,浙江大学的竺亚斌等^[18]用紫外光氧化接枝方法对聚己内酯表面进行改性,得到了聚甲基丙烯酸(PMAA)接枝的聚己内酯PCL-*g*-PMAA和PCL-*g*-PMAA-gelatin,用水溶性的碳化二亚胺-1-二甲胺基丙基-3-乙基碳化二亚胺作为缩合剂,在接枝膜表面固定了明胶,并研究了其性质,结果表明,改性后的PCL膜表面的亲水性显著提高。北京理工大学的赵三平等^[14]以辛酸亚锡与PEG为共引发剂,合成了一系列分子量分布较窄的PCL-PEG-PCL嵌段共聚物,提高PCL的生物降解性,通过调节[PEG]/[CL]的比例控制聚合物的分子量,并研究了PEG组分的引入对聚合物结晶性能的影响,得到PEG组分含量与共聚物吸水性的关系。

大量研究者利用PEG等材料对PCL进行改性,提高了PCL的亲水性和生物降解性,从而改善了PCL基的控释系统的药物释放行为。

3 在药物释放中的应用

对于聚合物在生物医学中的应用研究是从 30 年前开始的。随着聚合物科学和制药学的结合,逐步产生了一个新的研究领域:药物释放系统(DDS),使药物在聚合物载体系统中达到时间或空间上的可控制释放。自从最早的合成聚合物基(聚乙交酯)药物释放系统被研究以来,人们对新型的生物可降解聚合物基的设计与合成产生了极大的兴趣,因为生物可降解聚合物材料不必在药物释放系统失去效能之后,再被从母体中取出。生物可降解高分子材料在药物释放系统中的应用主要是对小分子药物、大分子药物和酶的释放^[19]。

药物释放系统中,聚合物基的选择和设计是一项具有挑战性的研究工作,因为聚合物的结构、表面性质和本体性质将决定该聚合物是否具有药物释放系统所需要的化学性质、界面性质、机械性能和生物性能。Angelova 和 Hunkeler^[20]列出了一些有代表性的用于药物释放研究的生物可降解聚合物,见下表:

表 1 代表性的药物释放用生物可降解聚合物	
Table 1 Typical biodegradable polymers for drug-delivery applications	
分类	聚合物
天然聚合物	
蛋白质基聚合物	胶原质,清蛋白,白明胶
多糖	琼脂糖,藻酸盐,角叉胶,透明质酸,右旋糖苷,壳聚糖,环式糊精
合成聚合物	
聚酯	聚乳酸,聚乙交酯,聚羟基丁酸酯,聚 ϵ -己内酯,聚 β -苹果酸,聚二氧杂环己酮
聚酸酐	聚癸二酸酐,聚己二酸酐,聚三邻苯二甲酸酐及其共聚物
聚酰胺	聚碳酸亚胺,聚氨基酸
磷基聚合物	聚磷酸酯,聚膦酸酯,聚膦啉
其它	聚氨基丙烯酸酯,聚氨酯,聚原酸酯,聚二氢吡喃,聚乙缩醛

Chawla 和 Amiji^[21]用丙酮-水系统的溶剂置换法,将它莫西芬包裹在 PCL 微球中,作为治疗乳腺癌的靶向药物释放系统,并观察了其释放过程,得到药物释放与载体降解的规律。Kim 等^[22]合成了 MePEG-PCL 共聚物,并在聚合物微球中嵌入斥水性药物 IMC,研究了其药物释放情况,展示了药物释放系统对斥水性药物控制释放的前景。Saito 等^[23]合成了 PDLLA-*p*-二氧杂环己酮-PEG(PLA-DX-PEG)嵌段共聚物,这种聚合物在骨形成蛋白质(BMP)释放系统中,表现出良好的生物降解性和生物相容性。Jeong 等^[24]合成了 PEG-PLGA-PEG 三元嵌段共聚物,发现这种共聚物随着温度的改变,可发生溶液-凝胶或溶液-固体的相转变,它在室温下是可以自由流动的液体,而在体温下变成凝胶,非常适合用作可注射药物释放材料。Lee 等^[25]也发现在用共缩聚法合成的一系列 PEG-PCL 多元嵌段共聚物中,一些具有理想分子量和组成的共聚物在水中也有这种凝胶-溶液相转变现象,并研究了这种相变行为和 PEG/PCL 比率、PCL 链段长度和分子量之间的关系。Choi 和 Langer^[26]用表面引发聚合的方法,在 Au 和 Si/SiO₂ 表面聚合了一层 PLA 薄膜(<100nm),可以直接用于药物释放系统对药物进行包裹。他们的研究可能会引领一种新的药物释放用高分子材料的合成加工方

法。

4 展望

生物可降解高分子材料的重要地位是不言而喻的,世界各国正在竭力开展研究和开发工作,并推广其应用,前景十分广阔。其在药物释放系统中的应用也在近几年内得到了广泛重视。今后生物可降解聚合物及其在药物释放中的应用发展将主要集中在对聚合物的物理和化学的修饰,研发出新型的适合不同药物的聚合物基材料,并达到理想的控制释放效果。总之,生物可降解高分子材料是一类极有前途的高分子材料,值得材料研究工作者为之奋斗。

参考文献:

- [1] 袁华,任杰,马广华. 建筑材料学报,2002,5(3):263~268.
- [2] 王琳霞. 塑料科技,2002,147(1):37~41.
- [3] 肖荔人. 福建化工,2001,(3):33~37.
- [4] 任杰,宋金星. 同济大学学报,2003,31(9):1045~1058.
- [5] 萧聪明,朱康杰. 高分子材料科学与工程,2000,16(6):175~177.
- [6] 姚芳莲,刘畅,白云,等. 河北化工,2002,(4):1~4;7.
- [7] Deng X, Liu Y, Yuan M. Eur Polym J, 2002, 38:1435~1441.
- [8] Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. Biomacromolecules, 2000, 1: 39~48.
- [9] Lucke A, TeBmar J, Schnell E, Schmeer G, et al. Biomaterials, 2000, 21:2361~2370.
- [10] 任建敏,邹全明,王缚鲲,等. 第三军医大学学报,2002,24(8):995~996.
- [11] 罗丙红,全大萍,廖凯荣,等. 中山大学学报,2001,40(5):62~64.
- [12] 全大萍,高建文,廖凯荣,等. 功能高分子学报,2002,15(4):391~394.
- [13] 俞耀庭. 生物医用材料. 天津:天津大学出版社,2002,12.
- [14] 赵三平,尹玥,冯增国. 功能高分子学报,2002,14(1):67~71.
- [15] Gref R, Lück M, Ouellet P, et al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2000, 18:301~313.
- [16] Tarvainen T, Karjalainen T, Malin M, et al. Eur J Pharma Sci, 2002, 16:323~331.
- [17] Cao A, Okamura T, Ishiguro C, et al. Polymer, 2002,43:671~679.
- [18] 竺亚斌,高长有,计剑,等. 材料研究学报,2002,16(3):233~237.
- [19] Pillai O, Panchagnula R. Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5:447~451.
- [20] Nela A, David H. Trends in Biotechnology, 1999, 17:409~421.
- [21] Chawla J S, Amiji M M. Inter J Pharma, 2002, 249:127~138.
- [22] Kim S Y, Lee Y M, Shin H J, et al. Biomaterials, 2001, 22:2049~2056.
- [23] Saito N, Okada T, Horiuchi H, et al. Nature Biotechnology, 2001, 19(4): 332~335.
- [24] Jeong B, Bae Y H, Kim S W. Macromolecules, 1999, 32:7064~7069.
- [25] Lee J W, Hua F, Lee D S. Journal of Controlled Release, 2001, 73:315~327.
- [26] Chio I S, Langer R. Macromolecules, 2001, 34:5361~5363.

(下转 67 页)

- [5] Kim I S, Kim S H. *Inter J Pharm*, 2002, 245, 67~73.
- [6] Hans M L, Lowman A M. *Current Opinion in Solid State & Materials Science*, 2002, 6, 319~327.
- [7] Tiefenauer L X, Tschirky A, Kühne G, Andres R Y. *Magnetic Resonance Imaging*, 1996, 14(4), 391~402.
- [8] Rouzes C, Leonard M, Durand A, Dellacherie E. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2003, 32, 125~135.

Preparation of the Immunonanoparticles Targeting to Lens Epithelial Cells

LIU Xiao-yan¹, CHANG Jin^{1*}, GUO Yan-shuang¹, YUAN Xu-bo¹, LIU Chun-ling², LI Xiao-rong²

(¹ *Institute of Nanobiotechnology, School of Materials Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

² *Center of Phothology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China*)

Abstract: The immunonanoparticle [HILE⁶-PLA(5-Fu)-NP] was prepared by “EDC” method cross-linking the monoclonal antibody HILE⁶ with PLA nanoparticles containing 5-Fu [PLA(5-Fu)-NP]. The particles were characterized for morphology and structure by scanning electronic microscopy (SEM) and transmission electronic microscopy (TEM). The particle size was determined by Particle Size Analyzer. 5-Fu drug content was also examined. ELISA method was used to evaluate the immunoreactivity. The indirect immunofluorescence method was used for evaluation of the selectivity of the INPs. We found NPs have smooth external morphology and the particle size was $191.0 \pm 0.202 \text{ nm}$, the drug loading was 8.2%. In the immunonanoparticles, the immunological activity of antibody can reach 84% of the original HILE⁶. HILE⁶-PLA(5-Fu)-NP could bind the lens epithelia specifically. The result is very beneficial for selectively and longtime killed Lens epithelia cells for preventing posterior capsular opacification.

Key words: Immunonanoparticle; PLA nanopartilce; HILE⁶; Lens epithelia cells; 5-Fluorouracil

(上接 41 页)

Biodegradable Polymers and its Applications in Drug-Delivery

LIU Feng-xing, CHENG Wei-zhuang

(*College of Materials Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China*)

Abstract: The present situation and the drug-delivery applications of biodegradable polymers are reviewed in this paper. Polylactide and poly(ϵ -caprolactone) are emphasized.

Key words: Biodegradable polymer; Drug-delivery; Polylactide; Poly(ϵ -caprolactone)