

聚酸酐共聚物在药物缓控释领域中的研究进展

高 钊 涂春玲 王 征^{*}

(天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要: 从聚酸酐共聚物的制备方法、性能结构、剂型工艺及其在缓控释领域的应用等方面综述了其研究成果, 并对其在缓控释领域的应用前景进行了展望。

关键词: 聚酸酐共聚物; 生物可降解高分子; 药物缓控释

引言

聚酸酐是 20 世纪 80 年代初美国麻省理工学院 Langer 等^[1]发现的一类新型合成生物可降解高分子材料, 由于其具有良好的表面溶蚀(surface eroding) 降解性、生物相容性、结构易改性、降解速度可调及易加工性等优异性能^[2], 很快在医学前沿领域得到应用。二十多年来, 人们对聚酸酐及其共聚物进行了细致的研究, 并且发表了大量的关于聚酸酐结构、理化性质、降解和稳定性、毒性及其在医药领域应用的文章和专利。到目前为止, 人们合成的聚酸酐种类已有很多, 如脂肪族聚酸酐^[3~5], 芳香族聚酸酐^[6~8], 不饱和聚酸酐^[9], 可交联聚酸酐^[10]等。然而在药物缓控释领域应用最多的实际上是由不同单体按照一定比例聚合而成的各种聚酸酐共聚物, 这可归结为两方面原因: 一方面随着聚酸酐在药物缓控释领域应用的不断扩展, 单独的聚酸酐均聚物不能满足要求, 因为在药物控制释放领域, 对不同药物要求其载体材料具有不同的释药速度, 仅靠聚酸酐均聚物的分子量和分子量分布调节降解速度具有很大的局限性; 另一方面为了进一步改进冲击强度、渗透性和亲水性, 人们开始对聚酸酐骨架进行修饰, 引入其它聚酸酐或其它可降解高分子材料形成各类共聚物, 改进聚酸酐的性能, 以更好地满足药物缓控释的要求。因此, 聚酸酐共聚物引起了研究者的极大关注, 并且在此方面取得了一定成果。本文从聚酸酐共聚物的制备方法、性能、结构、剂型工艺及其在缓控释领域的应用等方面综述了聚酸酐共聚物的研究成果, 并对其应用前景进行了展望。

1 聚酸酐共聚物的制备方法

聚酸酐共聚物的制备方法与聚酸酐均聚物的制备方法大致相似, 文献记载的主要有以下几种:

1.1 高真空熔融或溶液缩聚法^[11,12]

高真空熔融或溶液缩聚法是合成聚酸酐及其共聚物最常用的方法。二元羧酸单体和其它单体与乙酐反应生成相应的预聚物, 预聚物在高真空熔融条件下或在溶液中发生缩聚反应, 脱去乙酐而得到产物聚酸酐共聚物。在实际中通过调节单体的反应比或单体的种类, 即可合成一系列不同比例或不同种类的聚酸酐共聚物, 反应条件及分子量都可以达到相应的要求, 是合成聚酸酐共聚物的理想方法。Wu 等^[13]为了制备 PEO-*b*-PSA(聚乙二醇单甲醚-癸二酸共聚物)的纳米粒以聚乙二醇单甲醚和癸二酸为单体通过熔融缩聚法合成了聚乙二醇单甲醚-癸二酸共聚物, 结构表征表明此共聚物符合制备要求。与 Wu 等所用方法相同, Fu 等^[14]以聚氧乙醚二羧酸和癸二酸为单体合成了醚酐共聚物作为肺部给药系统的药物载体。

基金项目: 2005 年天津市自然科学基金(43614030112);

作者简介: 高钊(1982-), 男, 硕士研究生, 从事药物缓控释材料研究;

* 通讯联系人, wangz1966@yahoo. ca.

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

1.2 酰氯—羧酸酰化法^[15]

酰氯—羧酸酰化法是通过二元酰氯对单体的酰化反应,生成聚酸酐共聚物。该方法反应条件温和,特别适合于热稳定性差的聚酸酐共聚物的合成, Farhood 等^[16] 先以富马酸(癸二酸) 和富马酸酰氯(癸酰氯) 为单体通过缩聚反应合成了一系列末端具有活性酰氯的聚合物作为活性偶合剂,然后再与聚乙二醇—1000 在温和条件下反应,得到了 P(FA /SC) -co PEG, PEG -co P(FA /SC) -co PEG, PEG -co P(SA /SC) -co PEG, PEG -co P(FA /FC) -co PEG 等一系列可以用做药物载体的嵌段共聚物,改善了聚酸酐的性能。合成路径见图 1。

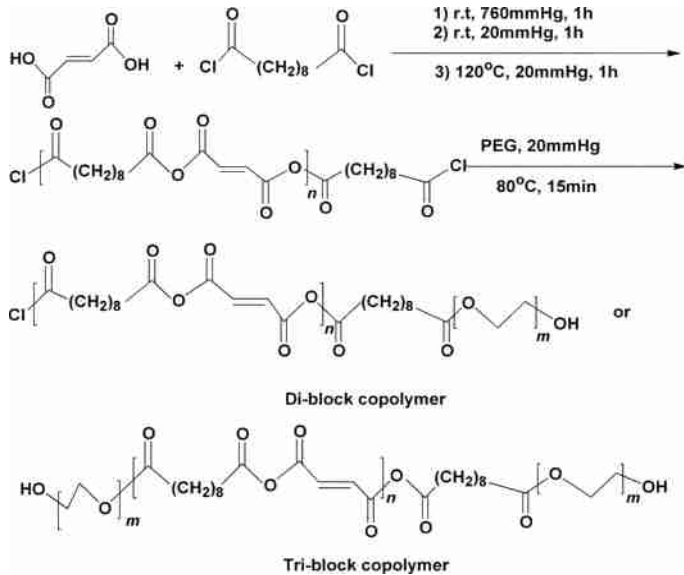


图 1 用酰氯—羧酸酰化法合成聚酸酐共聚物

Figure 1 Synthesis of copolyanhydride by acyl chloride-carboxylic acid acylation

但该方法合成原料酰氯与单体只能按摩尔比 1 : 1 的严格配比进行反应,且合成的聚酸酐共聚物分子量较小,机械强度差,一般应用范围有限。

1.3 开环聚合

环状酸酐单体在催化剂作用下开环聚合, Ropson 等^[17] 将己二酸酐在三异丁基铝催化下,进行活性开环聚合,并且在三异丁基铝催化下,成功地得到了己二酸酐与 3-己内酯的嵌段共聚物。但此法的单体转化率和产物的分子量都有待进一步提高。

1.4 光引发聚合

近年来, Muggli 等^[18] 对光引发合成聚酸酐进行了研究。采用光引发剂 2, 2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮 (DMPA) 或樟脑醌 (CQ)、乙基 4 -N, N-二甲基胺安息香酸 (4EDMAB) 引发二甲基丙烯酸酐与癸二酸、1, 6-双(羧基苯氧基)乙烷 (CPH) 聚合,得到性能较好可代替整形手术中的金属钉的聚酸酐。

2 聚酸酐共聚物的性能、结构和应用

2.1 不同单酸酐组成的聚酸酐共聚物

将不同的单酸酐按一定比例进行共聚所形成的聚酸酐共聚物,是目前研究最多,也是研究比较成熟的聚酸酐共聚物。虽然此类聚酸酐共聚物已有很多,然而在药物缓控释领域中得到应用的仅有以下几种:聚[1, 3-双(对羧基苯氧基)丙烷-癸二酸] [P(CPP SA)], SA :CPP=80 :20 或 SA :CPP=50 :50]、聚(芥酸二聚体-癸二酸) [P(EAD SA)], EAD :SA= 50 :50]、聚(富马酸-癸二酸) [P(FA SA)], FA :SA= 20 :80] 等。这几类聚酸酐在氯仿、二氯甲烷等常用溶剂中具有较好的溶解度,并且熔点较低(100 °C 以下),具有较好的机械强度和柔韧性,易于加工成型。现将其分别介绍如下:

2.1.1 聚[1, 3-双(对羧基苯氧基)丙烷-癸二酸] 聚[1, 3-双(对羧基苯氧基)丙烷-癸二酸] [P(CPP SA)]

疏水性适中,应用配比为 SA :CPP=80 :20 或 SA :CPP=50 :50,对水溶性药物的释放速度较快,一般用于卡氮芥、紫杉醇等脂溶性药物,其结构见图 2。自上世纪 80 年代末, Brem 等^[19] 首先开展了 BCNU(卡氮芥)-P(CPP SA)(SA :CPP=80 :20)控释片(Gliade)瘤内给药治疗复发恶性脑胶质瘤的研究。临床实验表明,该控释片有效延长了病人的生存时间,提高了生存质量。近年来, Gliade 已获欧美等十几个国家的批准应用于临床,这是近 20 年来美国推出的第一个治疗脑癌的新药。而 Mastors^[20] 研究了聚酸酐/麻醉剂释放体系,用二丁卡因或布比卡因与 P(CPP SA)(SA :CPP=80 :20)组成长效局部麻醉剂,用于治疗慢性疼痛,手术镇痛和新生儿疼痛,并可减少全身性毒副作用。此外,紫杉醇^[21]、氟脱氧尿苷、环磷酰胺衍生物(4-HC)^[22] 等抗癌药物与 P(CPP SA)组成的瘤内控释给药系统已开始用于继发性脑癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、头颈癌及前列腺癌等术后瘤内化疗,有的已进入动物实验或临床研究阶段。

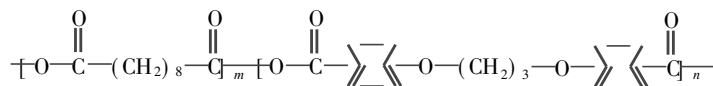


图 2 P(CPP-SA) 的结构

Figure 2 The structure of P(CPP-SA)

2.1.2 聚(芥酸二聚体-癸二酸) 聚(芥酸二聚体-癸二酸) [P(EAD SA)] 具有较强的疏水性,应用配比为 EAD SA=50 :50,对脂溶性药物的释药速率较慢,主要应用于硫酸庆大霉素、顺铂、卡铂等水溶性药物或易水解失活药物的控制释放,其结构见图 3。目前, P(EAD SA)(EAD SA=50 :50)与庆大霉素组成的圆柱形控释药棒 Saptacin(3mm×12mm)用于治疗骨髓炎已进入临床研究阶段^[23]。研究发现,4-氢过氧环磷酰胺(4-Hc)在体外即可自发分解为活性中间体羟基环磷酰胺。Judy 等^[23] 以 4-HC 与 P(EAD-SA)组成的控释片治疗大鼠 9L 和 F98 脑胶质瘤的研究中,取得了较好的治疗效果,治疗组的平均生存期比对照组明显延长(77d 对 14d)。此外, P(EAD SA)还可释放肝素治疗内皮损伤^[24]。

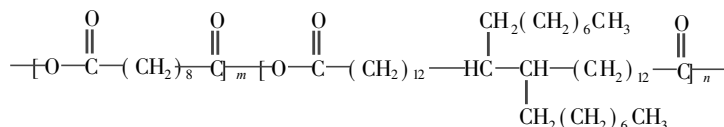


图 3 P(EAD-SA) 的结构

Figure 3 The structure of P(EAD-SA)

2.1.3 聚(富马酸-癸二酸) 聚(富马酸-癸二酸) [P(FA SA)] (FA :SA=20 :80)的特点是亲水性较强,降解和释药速度快,对胃肠粘膜具有很强的黏附力,主要用做口服微球制剂的控释材料,其结构见图 4。Mathiowitz 等^[25] 发现以 P(FA SA)为主要控释材料制备的胰岛素-聚酸酐纳米球口服制剂对高血糖大鼠有显著的降糖作用,能使其血糖恢复到正常范围。此外,人们还发现 P(FA SA)毫微球口服制剂能携带质粒 DNA 进入循环系统。这些新发现为肽类和基因类药物的口服给药系统难题开辟了一条新的途径。

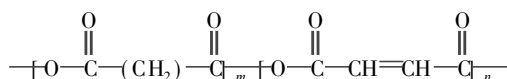


图 4 P(FA-SA) 的结构

Figure 4 The structure of P(FA-SA)

2.2 醚 酐共聚物

聚乙二醇(PEG)是无毒和非免疫原性亲水聚合物,具有良好生物相容性^[26]。将 PEG 引入聚酸酐形成共聚物具有很多优点:首先,PEG 可以调节聚酸酐的降解速率(随单体比例不同降解时间从几天到几周不等)和亲水性;其次,PEG 的引入不仅保持了聚酸酐的生物相容性,而且 PEG 还可以降低嗜菌细胞对共聚物微粒的吞噬作用,因此聚酸酐-PEG 共聚物引起了研究者的密切关注。图 5 是几种常见聚酸酐-聚乙二醇共聚物的结构。

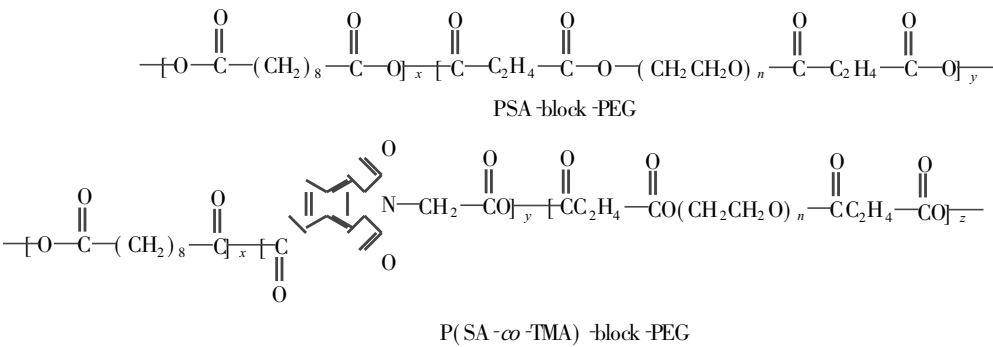


图 5 几种常见聚酸酐-聚乙二醇的结构
Figure 5 The structures of several copolyanhydride-PEG

分子量及分子量分布, 结晶性, 黏弹性等是决定高分子材料应用的重要性能, 因此国内外研究者在此方面进行了系统的研究。Jiang 等^[27] 合成了一系列 PSA-PEG 共聚物, 并研究了其性能和应用。他发现, PSA-PEG 共聚物的性能与 PSA 相比发生了改变: (1) 随着 PEG 含量的增加, 共聚物的结晶性随之降低, 当 PEG 含量为 35% 时, 结晶性已降到很低; (2) PEG 的引入使共聚物的降解速度加快, 并且可以调节。因此可以根据需要合成一定比例的共聚物, 达到控制其降解速率的目的。Jiang 等为了提高共聚物的机械性, 又在共聚物链中引入了 TMA(苯三酸酐) 形成三嵌段共聚物。结果发现降解速率进一步提高, 并且可以在温和的条件下加工, 这对蛋白质类药物的释放很有意义。此后, Chan 等^[28] 又进行了更详尽的研究。研究表明, 与 PSA 相比, PSA-PEG 共聚物的重均分子量 (M_w) 从 15, 000 g/mol 下降到 7100 g/mol, 而数均分子量变化不大, 分子量分布指数 (PDI) 随之降低, 分子量分布变窄。此外, 他分别研究了共聚物链中 PSA 链段和 PEG 链段的结晶性, 并与二者的混合物进行了比较, 发现与混合物比较, PSA 链段的结晶性增加而 PEG 无结晶发生, 这种结晶性又直接影响了共聚物的力学性能: 由于未结晶的 PEG 链段吸收了外部热能, 共聚物的力学性能得到改善, 抗挤压能力得到增强。

性能的优化改变进一步扩大了酸酐-PEG 共聚物 (PSA-block-PEG) 在药物缓控释系统中的应用, 一些以酸酐-PEG 共聚物 (PSA-block-PEG) 为药物载体的新制剂在实验室中得到研究。如: Fiegel 等^[29] 将 PSA-block-PEG 制成可吸入式微粒, 雾化后用于肺部给药。PEG 的引入明显改善了微粒的亲水性、表面粗糙性、表面电荷和吸湿性, 并且可以降低微粒凝聚和低嗜菌细胞对共聚物微粒的吞噬作用。精良的制粒技术, 对各种药物分子持续释放能力使 PSA-PEG 共聚物微粒在吸入疗法中有着良好的应用前景。而国内的 Jiang 等^[30] 在以前的基础上, 用对 pH 值敏感的水凝胶作载药基质, 以 PSA-block-PEG 做分隔层, 设计了一种新型层式脉冲释药装置, 可以对缩氨酸或蛋白质类药物 (特别是各种疫苗) 进行脉冲式释放。此外, 将 PSA-PEG 共聚物制成弹性球用于药物释放^[31] 等也处于研究之中。

2.3 含氨基酸的聚酸酐共聚物

机械性和加工性差是聚酸酐的主要缺点^[32], 将酰亚胺 (或氨基) 引入聚酸酐骨架是弥补这种缺陷的方法之一。研究发现, 将氨基酸引入聚酸酐骨架形成共聚物能够改善聚合物的机械性和降低聚酸酐共聚物的降解性, 而降解产物无毒和具有生物相容性^[33]。Staubli 等^[34] 报道, 将 TMA (苯三酸酐) 引入聚酸酐骨架中, 聚合物的机械性得到改进, 释药速率得到提高。在此基础上, 为了提高生物可降解材料的免疫刺激效应, Hanes 等^[35] 对“SA-CPP”体系的聚酸酐作了进一步研究, 报道了可作为疫苗载体的酸酐-酰亚胺三聚物。这些聚合物由三个单体组成, 即 SA; CPP; TMA-Tyr (苯三酸酐-酪氨酸) 体系。使用这三种单体可制备降解速度跨度大、大分子药物控释性能优良的可降解高分子材料, 并可获得高分子量、无定型的聚合物。TMA-Tyr 的引入可使吸收的抗原的免疫效应增强, 从而使聚合物适于疫苗的输送。蒋曙光等^[36] 在 Hanes 的基础上做了进一步改进, 以长链的 1, 3-双 (对羧基苯氧基) 己烷 [1, 3-bis (P-carboxyphenoxy) hexane, CPH] 代替 SA; CPP; TMA-Tyr 体系中的 CPP, 用熔融缩聚法合成了另一种酸酐-酰亚胺三聚物。这是一种国内外尚未见报道的新型生物可降解高分子材料, 其降解速度比 SA; CPP; TMA-Tyr 体系的聚合物缓慢, 而又保留

了后者所具有的其它优良性能(结构见图 6)。对于交联聚酸酐共聚物,如果以 SA 和 TMA-Tyr 为单体,以 1,3,5 三苯酸酐为交联剂合成含氨基酸的交联共聚酸酐会比以聚丙烯酸为交联剂的网状醚酸酐共聚物更适合做药物载体,因为前者能在体内降解成水溶性且无毒的物质^[37],这进一步说明了含氨基酸的聚酸酐共聚物在药物缓控释领域具有良好的应用前景。

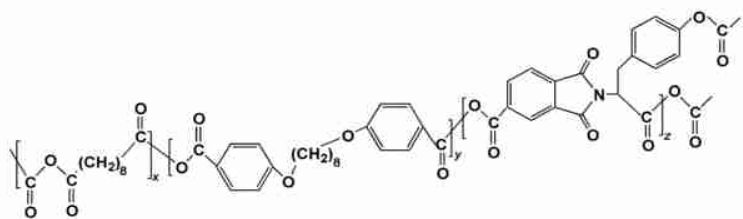


图 6 (SA; CPH; TMA-Tyr) 共聚物的结构式

Figure 6 The structure of copoly(SA; CPH; TMA-Tyr)

2.4 其它共聚物

傅杰等^[38]将不同配比的二对羧基苯氧乙基,乙基(或苯基)磷酸酯 DCPE(DCPP)与二对羧基苯氧基丙烷 CPP 熔融共聚,得到含磷酸酯量不同的新型芳香族聚酸酐,并且研究了其降解性和对利福平的释放,发现随着共聚酸酐中 CPP 含量增加,共聚物疏水性增强,降解速率明显下降,降解过程更趋于表面溶蚀。比较 DCPE(DCPP)与 CPP 的共聚物,由于 DCPE 中亲水乙基被 DCP 中疏水苯基取代,因此 DCP-CPP 共聚物疏水性增加,降解速率下降。共聚酸酐对利福平的释放,与聚合物的降解基本同步,当共聚物中 CPP 含量增加至 70%时,其对利福平基本呈现匀速释放,其结构见图 7。

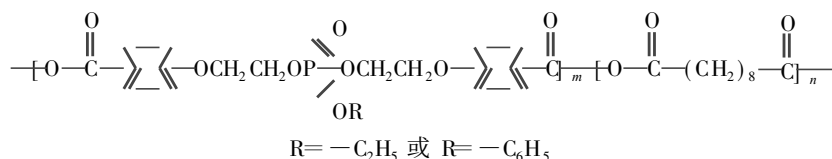


图 7 [DCPE(DCPP)-CPP] 共聚物的结构式

Figure 7 The structure of copoly[DCPE(DCPP)-CPP]

周传军等^[39]将类似己烯雌酚结构的 3,4-双(对羧基苯基)己烷(己烷雌酚)与丁二酸酐反应,得到己烷雌酚二丁二酸单酯(HBHS),然后与癸二酸(SA)进行共聚,得到几种主链含抗肿瘤药物的聚酯酸酐,并研究了聚合物在不同条件下的降解性能。结果表明,当 pH 值降低时,聚合物的降解速度变慢,共聚物的降解曲线与结构和 pH 值密切相关,结构见图 8。

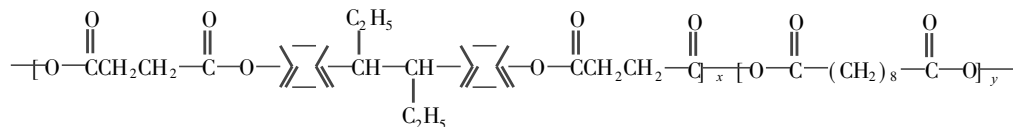


图 8 (己烷雌酚二丁二酸单酯-癸二酸) 共聚物的结构式

Figure 8 The structure of copoly(HBHS SA)

3 聚酸酐共聚物缓控释制剂的制备工艺

到目前为止,聚酸酐及其共聚物主要用于制作表面溶蚀型控释制剂,应用的主要形式是局部植入给药或微囊化给药。聚酸酐作为骨架型控释材料,可以与合适剂量的药物混合成型制成圆形片或是圆柱型药棒制成植入剂,也可以采用合适方法制成微球(囊)剂,其制备工艺主要有以下几种:

3.1 压模成型(compression molding)

聚酸酐与药物共溶于有机溶剂中如二氯甲烷、氯仿后形成溶液,经喷雾干燥,形成粒度极小的固体粉

末,用液压机在极高的压力下(206811 KPa),在活塞形模具内压成圆片。BCNU-P(CPP-SA)(SA:CPP=80:20)控释片 Gliadel 就是用此法制成的^[49]。这种方法的优点是:(1)此法是在室温下进行的,避免了药物和聚合物之间的相互作用,特别适合于热不稳定性药物的成型;(2)具有很好的释药重现性。但也有其缺点:对于不能共溶于惰性溶剂中的药物和聚合物,则只能通过物理粉碎后形成粉末,压模成型后的片剂药物释放的重现性很差,有时存在突释效应,主要是药物在聚合物中分布不均匀和药物粒度不均引起的。

3.2 熔融成型(melt molding)

熔融成型即是将聚酸酐和药物采取溶剂共溶或物理混合研碎形成的固体粉末,在高于聚合物熔点10℃左右熔融,然后注射成型或注入模具后,在极低的压力下压模成型。治疗骨髓炎的庆大霉素-P(EAD-SA)药棒就是采用此法成型^[23]。这种方法依模具的几何形状和规格大小,可制成各种几何形状和尺寸的剂型,制成的制剂药物分布均匀,结构致密,机械强度高,特别适合于体内长时间持续给药,并具有较好的释药重现性。但是由于是在加热的条件下进行,热敏感性药物和聚合物熔点过高均不适合采用此法成型。

3.3 溶剂浇铸(solvent casting)

溶剂浇铸即是将药物和聚酸酐混合形成的固体粉末在溶剂如二氯甲烷或氯仿中形成溶液或悬浮液,然后注入模具,溶剂在低温(-20℃)缓慢挥发,形成药膜。但是药膜易形成多孔微观结构、药物分布不均,释药重现性差。因此,一般不采用此法。

3.4 微球(囊)或微粒化

Fu 等^[14]用双乳溶剂挥发技术制成了干粉吸入型气雾剂,这种技术是先将聚酸酐共聚物极其药物微粉化,装入特制的容器中,使用时借患者的吸入气流将药物分散于呼吸道系统中。Mathiowitz 等^[25]用溶剂挥发法和热溶法制备了聚酸酐-胰岛素纳米球,用于糖尿病的治疗。

值得注意的是,聚酸酐很容易与含有游离氨基或其它亲核官能团的药物发生化学反应,特别是较高温度加工时。因此,需根据药物的性质、治疗的需要以及是否在高温下稳定等具体条件选择适当的加工工艺。

4 结束语

聚酸酐共聚物作为一类新型药物缓控释材料,现已广泛应用于化疗剂、抗生素药物、多肽和蛋白质制剂(如胰岛素、生长因子)、多糖(如肝素)等药物的控释研究,聚酸酐 P(FA-SA)微球口服制剂虽然仍没取得突破,但国外始终坚持在该领域的研究,这无疑为聚酸酐的深入研究提供了良好的机遇和基础。国内对其它生物可降解材料(如聚酯、聚氰基丙烯酸酯及天然可降解生物高分子)的控释制剂的研究取得了重要进展,但对聚酸酐共聚物控释制剂用于临床研究的却较少。国内制备聚酸酐共聚物的合成和天然原料来源丰富,需要局部给药治疗的病例(如脑胶质瘤、骨髓炎)很多,因此,随着聚酸酐共聚物控释制剂的深入研究,特别是聚酸酐共聚物新剂型和新结构的开发研制,聚酸酐共聚物将成为药物缓控释领域中具有独特性能的重要材料。

参考文献:

- [1] Langer R. ACC Chem Res, 2000, 33: 94.
- [2] Leong K W, Brott B C, Langer R. J Biomed Mater Res, 1985, 19: 941.
- [3] Davies M C, Khan M A, Domb A, et al. J Appl Polym Sci, 1991, 42: 1597.
- [4] Albertsson A C, Eklund M. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1996, 34: 1395.
- [5] Carraher Jr C E, Linville R J. Polym Prepr, 1984, 25: 31.
- [6] Conix A. J Polym Sci, Part A, 1958, 29: 343.
- [7] Domb A J. Macromolecules, 1992, 25: 12.
- [8] Krishnan M, Flanagan D R. J Controlled Release, 2000, 69: 273.
- [9] Domb A J, Mathiowitz E, Ron E, Giannos S, Langer R. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1991, 29: 571.
- [10] Mugli D S, Burkoth A K, Anseth K S. J Biomed Mater Res, 1999, 46: 271.

- [11] Domb A J, Langer R. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1987, 25: 3373.
- [12] Leong K W, Simonte V, Langer R. Macromolecules, 1987, 20: 705.
- [13] Wu C, Fu J, Zhao Y. Macromolecules, 2000, 33: 9040.
- [14] Fu J, Fiegel J, et al. Biomaterials, 2002, 23: 4425.
- [15] Domb A J, Mathiowitz E, Langer R. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1991, 29: 571.
- [16] Farhood N, Mohammad N. Biomaterials, 2003, 24: 1175.
- [17] Ropson N, Dubois P H, Jerome R, Teyssie P H. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1997, 35: 183.
- [18] Muggli D S, et al. Macromolecules, 1998, 31: 4120.
- [19] Brem H, Sampath P. Cancer Control, 1998, 5: 130.
- [20] Mastors D B. Pharm Res, 1993, 10: 1527.
- [21] Stephens D, Li L, Robinson D, et al. J Controlled Release, 2000, 63: 305.
- [22] Judy K D, Olivi A, Buehler K G, et al. J Neurosurg, 1995, 82: 481.
- [23] Stephens D, Li L, Robinson D, et al. J Controlled Release, 2000, 63: 305.
- [24] Temin D, Fishhien I, Golomb G, et al. J Controlled Release, 1999, 63: 129.
- [25] Mathiowitz E, Jacob J S, et al. Nature, 1997, 386: 410.
- [26] 陈伟. 生物医学工程学杂志, 2003, 20: 143.
- [27] Jiang H L, Zhu K J. Polym Int 1999, 48: 47.
- [28] Chan C K, Chu I M. Biomaterials, 2003, 24: 47.
- [29] Fiegel J, Fu J, Hanes J. J Controlled Release, 2004, 96: 411.
- [30] Jiang H L, Zhu K J. Int J Pharm, 2000, 194: 51.
- [31] Wang J, Chen L X, et al. J Wuhan University Tech Mater Sci Ed, 2001, 16: 49.
- [32] Kumar N, et al. Advanced drug delivery reviews, 2002, 54: 889.
- [33] Zhang Z Q, Su X M, He H P, et al. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2004, 42: 4311.
- [34] Staubli A, Ron E, Langer R. J Am Chem Soc, 1990, 112: 4419.
- [35] Hanes J, Chiba M, Langer R. Macromolecules, 1996, 29: 5279.
- [36] 蒋曙光, 刘国杰, 陈丹. 中国药科大学学报, 2000, 31: 323.
- [37] Cheng G L, Maria A, Aponte, et al. Polymer, 2004, 45: 3157.
- [38] 傅杰, 范昌烈. 武汉大学学报(自然科学版), 1997, 43: 467.
- [39] 周传军, 范昌烈, 胡运华, 卓仁僊. 高等学校化学学报, 1999, 20: 990.
- [40] Domb A J, Israel Z H, Elmalak O, et al. Pharm Res, 1999, 16: 762.

The Progress of Copolyanhydrides in Sustained and Controlled Drug Release System

GAO Zhao, TU Chun-ling, WANG Zheng^{*}

(College of Pharmaceutical science and technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: In this paper are reviewed the researches of copolyanhydrides, including their preparation, structure and properties, pharmaceutical artwork, applications in sustained and controlled release system. The future applications of these copolymer materials are also prospected.

Key words: Copolyanhydrides; Biodegradable polymers; Sustained and controlled release system