

生物可降解聚酯酰胺的合成、结构性能及其 纺织材料在医疗卫生领域的应用

刘涛^{a,b} 程刊^{a,b} 牛昉昉^{a,b} 肖丽文^{a,b} 陈贵炳^{a,b}

朱江浩^{a,b} 王学利^{a,b,c} 何勇^{a,b,c}

东华大学 a. 材料科学与工程学院, b. 纤维材料改性国家重点实验室,
c. 纺织科技创新中心, 上海 201620

摘要: 从单体原料出发系统介绍了聚酯酰胺 (PEAs) 的结构和性能, 综述了其主要的聚合方法, 梳理并剖析其纺织材料在医疗卫生领域的应用进展, 指出 PEAs 要在环境保护领域及医疗卫生领域占据重要位置, 仍需要在原料选择、制备工艺与性能等多个方面展开探索。

关键词: 生物可降解; 脂肪族聚酯酰胺; 聚合工艺; 中间体; 医疗卫生

中图分类号: TS 102

文献标志码: A

文章编号: 1004-7093(2024)03-0001-11

Synthesis, structural properties of biodegradable polyester amides and its applications of textile materials in medical and health field

Liu Tao^{a,b}, Cheng Kan^{a,b}, Niu Fangfang^{a,b}, Xiao Liwen^{a,b}, Chen Guibing^{a,b},
Zhu Jianghao^{a,b}, Wang Xueli^{a,b,c}, He Yong^{a,b,c}

a. College of Materials Science and Engineering, b. State Key Laboratory for Modification of Chemical Fiber and Polymer Materials,
c. Innovation Center for Textile Science and Technology, Donghua University, Shanghai 201620, China

Abstract: The structure and properties of poly(ester amide)s (PEAs) were systematically introduced from monomer materials, the main polymerization methods were reviewed, and the application progress of PEAs textile materials in the field of medical and health was analyzed. And it was pointed out that, in order to occupy an important position in the field of environmental protection, medical and health, PEAs still needed to explore in many aspects such as raw material selection, preparation technology and performance.

Keywords: biodegradable; aliphatic poly(ester amide); polymerization process; intermediate; medical and health

近年来,心脑血管疾病、癌症、组织损伤和许多其他威胁人体健康的疾病的发病率不断增加。面对

这一严峻挑战,跨学科专家正积极探求更好的治疗技术和方法,以更有效地解决更多的临床问题^[1-3]。

基金项目:魏桥教研创新基金(H2872307)

收稿日期:2023-12-14

作者简介:刘涛,男,1996年生,在读工程博士,主要研究方向为生物可降解聚酯酰胺的开发,1219739@mail.dhu.edu.cn

通信作者:何勇,研究员,yhe@dhu.edu.cn

基于此,生物可降解材料得到了迅速发展。其中,合成的可生物降解聚合物材料不仅易加工,还兼具性能可控和生物相容等特性^[4-5],可用于加工如关节手术用单丝或多丝,以及多孔支架、药物输送系统等产品^[6-7]。

脂肪族聚酯分子链中存在酯键结构,因而具有良好的生物降解性,但热性能和力学性能相对较差,阻碍了其更广泛的应用^[8]。聚酰胺是另一种重要的合成纤维聚合物,已被广泛应用于纺织、化工等领域。其酰胺键可以在分子链间形成良好的氢键网络结构,赋予聚酰胺突出的热稳定性和力学性能,但其生物降解性较差。当这两种高分子材料各自应用于生物医学领域时,性能表现都存在一些欠缺。1932年,Carothers等^[9]利用二胺、二醇和二酸等制备了第一批聚酯酰胺(PEAs)。此后其因出色的性能逐渐成为了热门的材料,被应用到组织工程、药物输送系统、水凝胶和非病毒基因载体等生物医学领域^[10-12]。

PEAs结合了脂肪族聚酯的生物降解性、生物相容性,以及聚酰胺出色的热性能、力学性能,成为了一种极具吸引力的聚合物^[13]。本文将从PEAs的结构出发,整理总结不同结构PEAs的制备方法与性能特点,重点介绍PEAs纺织材料在医疗卫生领域的应用。

1 PEAs的结构、制备方法及性能

PEAs是一种兼具酯键与酰胺键的聚合物,其原料来源广泛,可从二胺、二酸、二醇、氨基醇、内酯、内酰胺及氨基酸等工业原料中获取,还可利用来源于生物的 α -氨基酸(α -AA)、 α -羧基酸(α -HA)等单体制备。PEAs根据其链结构可分为无规结构PEAs(ran-PEAs)、交替结构PEAs(alt-PEAs)和嵌段结构PEAs(blo-PEAs)等。后文将从单体、聚合条件及性能3个方面介绍PEAs。

1.1 ran-PEAs

ran-PEAs多采用一锅法制备,其聚合工艺简单,原料选择性广,可通过调整胺原料的摩尔分数实现ran-PEAs热性能及力学性能的调控。例如,当共聚组分中胺原料摩尔分数偏低时,制备的PEAs热性能明显较差。因此,针对耐热性要求不高的生物工程领域,选择合适的原料制备良好生物相容性的

PEAs,是主要的研究方向。ran-PEAs主要基于二胺、氨基酸(及其衍生物)、氨基醇等3类胺原料制得。

1.1.1 基于二胺

二胺单体是合成聚酰胺的重要原料。在制备ran-PEAs的过程中,二胺常作为聚酯的改性单体,用以改善其力学性能。如冯正洋^[14]以丁二酸、丁二醇、1,6-己二胺为原料,先经甲苯二异氰酸酯(TDI)扩链,再通过熔融共聚,制得了高相对分子质量的PEAs。并发现,随着1,6-己二胺添加量的增加,PEAs的力学性能大幅提升。

此外,由于氨基的活性比羟基的活性高,故在熔融聚合过程中,为避免二胺与二酸反应形成长链酰胺结构,影响PEAs的生物降解性能,ran-PEAs的制备常采用两步法。如Girard等^[15]先将1,4-丁二胺与 ϵ -己内酯反应制备二酰胺二醇单体,再与二酸熔融聚合,制备出类似交替结构的ran-PEAs,其熔点(T_m)在150℃左右。表1罗列了部分基于二胺的ran-PEAs的制备方法及其性能,其中 T_g 为玻璃化转变温度, $[\eta]$ 为特性黏度, M_w 为重均分子质量, M_n 为数均分子质量, T_d 为热分解温度, σ 为拉伸强度。

1.1.2 基于氨基酸

基于氨基酸的ran-PEAs近年被大量报道,其制备方法主要分两大类。一类是基于直链氨基酸及其对应的内酰胺(特别是作为PA6原料的6-氨基己酸与己内酰胺),所制备的PEAs可视为对PA6的共聚改性。如Liu等^[21]以6-氨基己酸、己二酸和1,6-己二醇为原料,采用熔融缩聚法合成了PEAs共聚物,再通过熔融纺丝法成功制备了PEAs纤维,并发现当6-氨基己酸的摩尔分数为70%时,PEAs纤维的 T_m 为113℃,且纤维拉伸强度随牵伸倍率的增加而增加,达54~186 MPa。另一类是利用自然界中存在的 α -氨基酸制备PEAs,所得PEAs具有优异的生物相容性。如Deng等^[22]基于丝氨酸与缬氨酸合成了可生物降解的 α -氨基酸PEAs(AA-PEAs),并使用牛主动脉内皮细胞和成纤维细胞评估了细胞与AA-PEAs之间的相互作用,发现AA-PEAs的亲疏水性会显著影响细胞与AA-PEAs之间的相互作用,但AA-PEAs的热性能较差,故聚合时存在较大的局限性。表2整理了部分基于氨基酸的ran-PEAs的制备方法及其性能。

表 1 基于二胺的 ran-PEAs 的制备方法及其性能

Tab. 1 Preparation methods and properties of ran-PEAs based on diamine

二胺	其他单体	聚合条件(催化剂/真空聚合 温度/真空聚合时间)	ran-PEAs 基本性能	参考文献
1,4-丁二胺	己内酯、乙二醇、己二酸二甲酯	钛酸四丁酯/190 °C/5 h	T_m 为 112~143 °C	[16]
	己内酯、1,3-丙二醇	钛酸四丁酯/190 °C/5 h	T_g 为 -33~-6 °C, T_m 为 41~155 °C	[17]
1,6-己二胺	5,5'-异亚丙基双(2-糠酸乙酯)、5-磺基间苯二甲酸二甲酯	乙酸锌/220 °C/4 h	$[\eta]$ 为 0.2~0.4 dL/g	[18]
	乙二醇、己二酸	钛酸丁酯/220~230 °C/-	T_m 为 60~160 °C, σ 为 6~11 MPa	[19]
5,5'-异丙基二(2-咪喃胺)	己二酸乙二酯、乙二醇	乙酸锌/220 °C/6 h	M_n 为 6~10 kg/mol, T_d 为 302~328 °C	[20]

表 2 基于氨基酸的 ran-PEAs 的制备方法及其性能

Tab. 2 Preparation methods and properties of ran-PEAs based on amino acids

氨基酸	其他单体	聚合条件(催化剂/真空聚合 温度/真空聚合时间)	ran-PEAs 基本性能	参考文献
β -丙氨酸	L-乳酸预聚物	PTSA/SnCl ₂ 复合催化剂/180 °C/15 h	所得相对分子质量与 β -丙氨酸投料量有关	[23]
	1,4-丁二醇、己二酸	钛酸四丁酯/220 °C/4 h	酰胺摩尔分数在 10%~90% 时, T_g 为 -46~40 °C, T_d 为 200~330 °C	[24]
己内酰胺	L-丙交酯	BAIL/P ₄ -tBu 复合催化剂/180 °C/72 h	共聚的 L-丙交酯的摩尔分数小于 10% 时, T_m 为 162~222 °C	[25]
	淀粉、乳酸、乙醇酸	SnCl ₂ ·2H ₂ O/170 °C/-	随着己内酰胺链段比例的增加, 拉伸强度从 35.7 MPa 降至 24.2 MPa, 伸长率从 2.9% 增至 30.3%	[26]
6-氨基己酸	己内酯	钛酸四丁酯/240~260 °C/1 h	$[\eta]$ 为 0.8~1.0 dL/g, T_m 为 60~102 °C, 模量为 200~300 MPa, σ 为 34~47 MPa	[27]
β -萘烯内酰胺	己内酯	锡类/200~205 °C/-	T_m 约为 55 °C, T_d 约为 354 °C	[28]
11-氨基-十一酸	乳酸	钛类/240 °C/1 h	共聚的乳酸的摩尔分数为 25%~60% 时, $[\eta]$ 为 0.39~0.46 dL/g, T_m 为 75~160 °C	[29]
	己内酯	钛类/240 °C/1 h	共聚的己内酯摩尔分数为 40%~60% 时, $[\eta]$ 为 0.69~0.73 dL/g, T_m 约为 73 °C	[30]

1.1.3 基于氨基醇

大规模制备 PEAs 的最简单的方法是将二酸与各种氨基醇直接熔融缩聚, 这样可得到酯/酰胺重复的链结构, 但氨基醇插入分子链的方向无法控制, 故所得交替的链结构并不严格, 如图 1 所示, ran-PEAs 的性能不稳定, 加之单体环化等原因, 制备高相对分子质量的 ran-PEAs 仍存在较大困难。表 3 整理了部分基于氨基醇的 ran-PEAs 的制备方法及其性能。

综上, 基于二胺的 PEAs 制备工艺简单, 且多采

用熔融聚合法, 所得 PEAs 在热性能、力学性能与降解性能之间较难达到平衡; 基于氨基酸的 PEAs 多以 α -氨基酸为原料, 但因存在热稳定性与聚合活性方面的问题, 多采用溶液聚合与界面聚合的方式制备, 所得 PEAs 生物相容性良好, 适用于对热性能与力学性能要求不高的医疗卫生领域; 基于氨基醇的 PEAs 利用各种氨基醇与二酸直接熔融缩聚获得, 所得 PEAs 中酯键与酰胺键分布均匀, 降解性能稳定, 但是现阶段制备高相对分子质量 PEAs 相对困难,

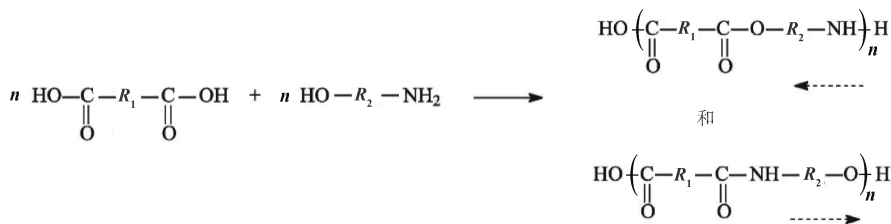


图1 基于氨基醇与二酸合成的 ran-PEAs 的结构(虚线箭头为氨基醇的插入方向)
Fig. 1 Structure of ran-PEAs based on synthesis of amino alcohols and diacids

表3 基于氨基醇的 ran-PEAs 的制备方法及其性能

Tab. 3 Preparation methods and properties of ran-PEAs based on amino alcohols

氨基醇	其他单体	聚合条件(催化剂/后聚合温度/后聚合时间)	ran-PEAs 基本性能	参考文献
(α, ω)-氨基醇 (C2~C6)	癸二酸	$\text{Sn}(\text{Oct})_2/160 \sim 180 \text{ }^\circ\text{C}/3 \sim 5 \text{ h}$	扩链后, T_m 为 $90 \sim 100 \text{ }^\circ\text{C}$, $[\eta]$ 为 $0.14 \sim 1.16 \text{ dL/g}$	[31]
乙醇胺	N, N' -双(2-羟乙基)草酰胺, N, N' -双(2-羟乙基)乙二酰胺, 癸二酸	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/170 \text{ }^\circ\text{C}/3 \text{ h}$	预聚物 M_w 为 $19 \sim 20 \text{ kg/mol}$, T_g 为 $-24 \sim -17 \text{ }^\circ\text{C}$, T_m 为 $115 \sim 130 \text{ }^\circ\text{C}$; 扩链后, T_g 为 $6 \sim 11 \text{ }^\circ\text{C}$, T_m 为 $130 \sim 135 \text{ }^\circ\text{C}$, 大多无熔点, M_w 为 $58 \sim 153 \text{ kg/mol}$, 模量为 21.5 MPa , 断裂伸长率超过 64.0%	[31]
6-氨基-1-己醇	谷氨酸	$\text{Sn}(\text{Oct})_2/130 \text{ }^\circ\text{C}/6 \text{ h}$	M_n 约为 8.2 kg/mol	[32]

且性能也有待提升。

1.2 alt-PEAs

对于 alt-PEAs, 酯键的均匀分布有利于提高 PEAs 的生物可降解性, 同时规整的链结构可赋予 PEAs 较好的结晶性能, 有效提升其热性能与力学性能。alt-PEAs 大多由二酰胺二醇、二酯-二胺、二酰胺二酸、单酰胺羧酸与酯酰胺环等这几类中间体通过缩聚合成。后文介绍几种中间体的制备及其对应 alt-PEAs 的制备方法。

1.2.1 基于二酰胺二醇中间体

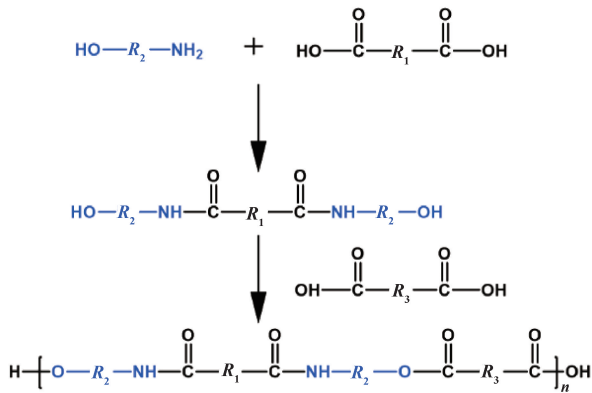
二酰胺二醇可通过氨基醇与二酸, 或羧酸及其内酯衍生物与脂肪族二胺制备(图2)。其中, 基于氨基醇和脂肪族二酸及其衍生物、芳香族二酸及其衍生物制备二酰胺二醇, 目前较为多见^[33-34]。且所得 PEAs 具有良好的热性能与力学性能。Nguyen 等^[35]先利用乙醇胺与多种二酸(C4~C18)制备了二酰胺二醇, 再与相应的二酸进行本体聚合, 获得了多种 alt-PEAs, 其熔点在 $100 \sim 150 \text{ }^\circ\text{C}$, 同时具有良好的热稳定性。Guptill 等^[36]利用(葡萄糖衍生的) β -甲基- δ -戊内酯与乙二胺、1,4-丁二胺、1,6-己二胺制备二酰胺二醇, 再在溶液中与二酰氯反应, 制备了具有良好交替结构的 PEAs, 其断裂应力在 $41 \sim$

53 MPa , 断裂应变在 $530\% \sim 640\%$, 力学性能和可塑性良好。但基于二胺与短链羧酸及其内酯衍生物制备的二酰胺二醇中间体, 存在单体不稳定、聚合活性低及聚合周期长等问题。如 Jang 等^[37]先利用乙交酯与二胺(C2~C6)制备二酰胺二醇, 再将其与二酸通过多种聚合方式制备 PEAs, 发现在溶液聚合体系中, 需经过较长的时间才能获得具有一定力学性能的 alt-PEAs。

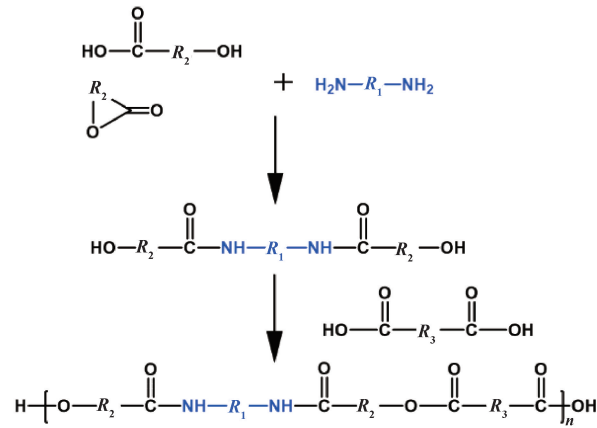
此外, 二酰胺二醇还可以利用氨基醇氨解聚酯获得, 其优点是可实现聚酯的再生。如 Natarajan 等^[38]利用乙醇胺对废旧聚酯瓶片进行回收, 获得了 N, N' -双(2-羟基乙烯)对苯二甲酰胺, 再将其与不同脂肪族二酸(C6~C12)反应, 制备了 PEAs(图3), 并发现随着二酸碳链长度的增加, PEAs 的 T_g ($36 \sim 53 \text{ }^\circ\text{C}$) 和降解性能降低, 弹性模量在 $23 \sim 130 \text{ MPa}$ 。

1.2.2 基于二酯-二胺中间体

图4为基于二酯-二胺中间体制备 alt-PEAs 的路线^[39-42], 其常选用 α -氨基酸作为原料, 所得 PEAs 具备优良的生物相容性, 可用于制备生物医用材料。但由于氨基酸与二醇的酯化较难发生, 加之聚合过程中氨基的活性较高, 熔融缩聚时易发生氨基酸自聚, 故需先将氨基保护后与二醇反应获得中间体, 再



a) 基于氨基醇与二酸的二酰胺二醇中间体



b) 基于二胺与羧酸及其内酯衍生物的二酰胺二醇中间体

图 2 基于二酰胺二醇中间体制备 alt-PEAs

Fig. 2 Preparation of alt-PEAs from diamide-diol intermediates

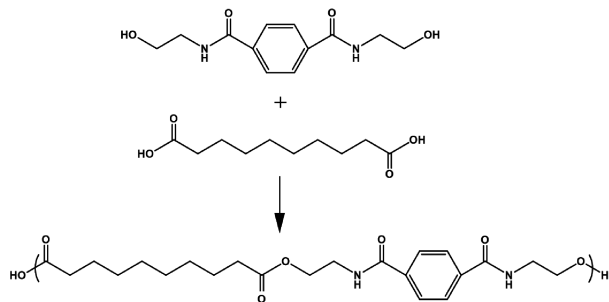


图 3 基于乙醇胺氨解聚酯的二酰胺二醇
中间体制备 alt-PEAs

Fig. 3 Preparation of alt-PEAs from diamide-diol intermediates
based on PET amolysis with ethanolamine

与二酸反应制得 alt-PEAs。由于这种 PEAs 多在溶液中制备,故较难大规模生产。

1.2.3 基于二酰胺二酸中间体

二酰胺二酸中间体可通过氨基酸与二酸反应获得,如图 5a) 所示^[43]。其中,当采用 α -氨基酸作为原料时,所得 PEAs 生物相容性良好。但到目前为

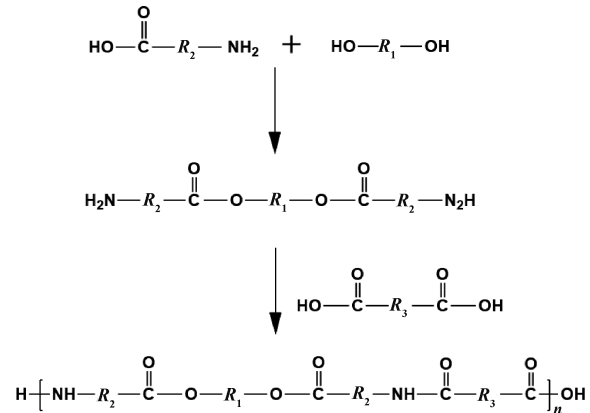


图 4 基于氨基酸与二醇的二酯-二胺
中间体制备 alt-PEAs

Fig. 4 Preparation of alt-PEAs from diester diamine
intermediates based on amino acids and diols

止,关于该制备路线的文献相对较少,原因一方面是氨基酸单体易发生自聚,导致中间体制备困难,另一方面是中间体热稳定性较差,聚合过程中易分解。

此外,二酰胺二酸中间体还可通过二酸与二胺反应制得,如图 5b) 所示^[44]。其单体可从现有工业化原料中获取,所得中间体稳定性好且活性高,制备的 PEAs 性能优异。如徐岚^[45]利用对苯二甲酸二甲酯、1,6-己二胺与 1,6-己二醇等获得了 T_m 在 250 °C 以上的 PEAs。但该中间体制备过程中因存在二酸单体与二胺单体而反应活性高,较难制得高纯度的二酰胺二酸中间体,需添加高比例的二酸单体,这造成了原料的浪费,在一定程度上限制了其工业化生产。

1.2.4 基于单酰胺羧酸中间体

单酰胺羧酸中间体可通过氨基酸与二酸及其衍生物的酰胺化反应制得。在基于单酰胺羧酸中间体的 PEAs 的制备过程中(图 6),二酸单边官能团的酰胺化是成功制备的关键。Fey 等^[46]先在乙腈或四氢呋喃中,利用氨基酸与二酸酐(C2~C6)反应,制备出一系列单酰胺羧酸中间体,再采用溶液或低温本体聚合的方式获得了结构规整的 alt-PEAs。但基于单酰胺羧酸中间体的 PEAs 的制备需使用大量有机溶剂,加之中间体易环化,故制备高相对分子质量 PEAs 较困难。目前,该制备路线不具备工业价值。

1.2.5 基于酯酰胺环中间体

基于酯酰胺环中间体的 PEAs 的制备,通常先

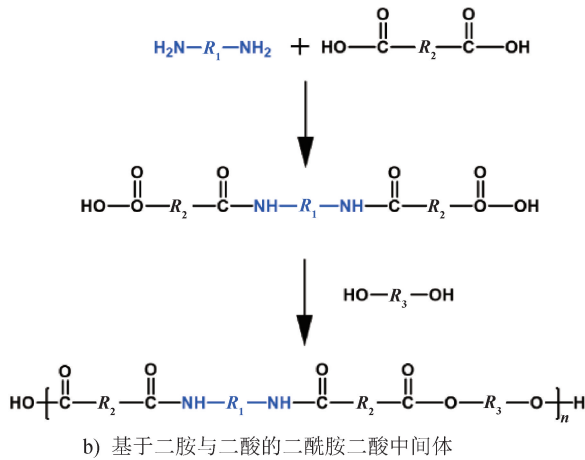
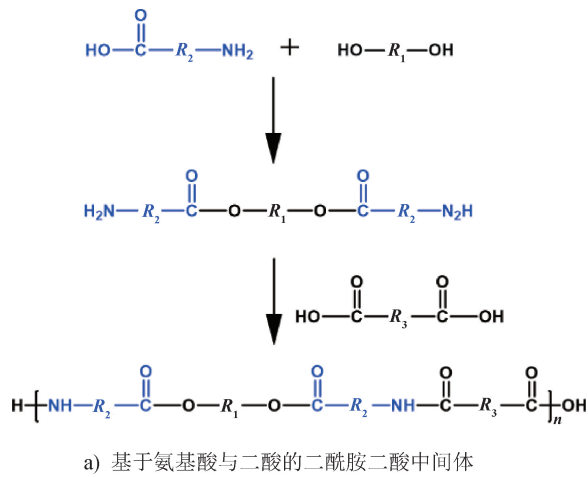


图 5 基于二酰胺二酸中间体制备 alt-PEAs
Fig. 5 Preparation of alt-PEAs from diamide diacid intermediates

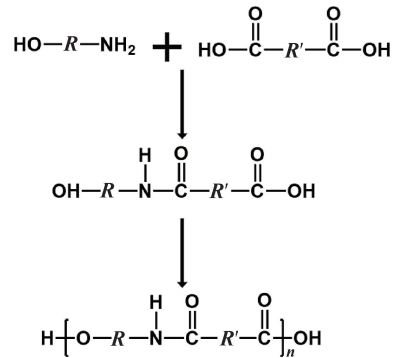


图 6 基于氨基醇与二酸的单酰胺羧基酸中间体制备 alt-PEAs
Fig. 6 Preparation of alt-PEAs from monoamide hydroxyl acid intermediates based on amino alcohol and dibasic acid

采用环单体改性获得包含酯基与酰胺基的中间体,再通过开环聚合获得序列规整的 alt-PEAs。如 Bakkali-hassani 等^[47]基于吗啉-2,5-二酮开环反应合成了 PEAs。此外,还可将功能化官能团引入酯酰胺环中间体中,实现聚合物的功能化可控制备。如 Liang 等^[48]受分段组装聚合制备脂肪族聚酯的启发,采用连续扩环策略(图 7),实现了大环状单体——酯酰胺环的合成,后经开环聚合实现了 PEAs 序列结构的精准控制。该路线有望建立大规模的“PEAs 库”,若将这些 PEAs 的微观结构与其独特的生物学性能相关联,那么该库将具有极高的价值。但目前制备酯酰胺环中间体还过于复杂,PEAs 实现商业化还有一段路程要走。

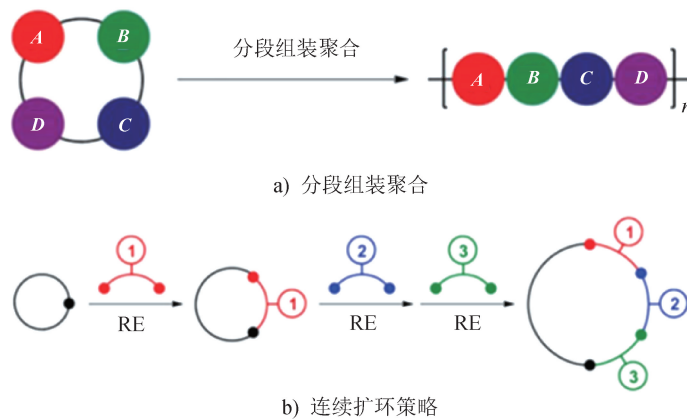


图 7 PEAs 序列结构的精准控制
Fig. 7 PEAs sequence structure with precise control

综上,尽管 alt-PEAs 在热性能、力学性能及生物相容性方面更加突出,但几种中间体的制备仍存在较大的问题:

(1) 现有技术大多需通过大比例添加氨基醇,或在有机溶剂中低温长时间反应,才能获得基于氨基醇的二酰胺二醇中间体,这限制了 PEAs 的大规

模制备。

(2) 二酯-二胺中间体的制备过程中必须先保护好氨基,这使得制备过程过于复杂。

(3) 在基于氨基酸的二酰胺二酸中间体的制备过程中,为避免氨基酸发生自聚反应,需采用高活性的二元酰氯单体,这使得大规模生产难以实现;在基于二胺的二酰胺二酸中间体的制备过程中,二酸的添加造成原料成本提高,同时纯化难度增加。

因此,如何经济高效地制备中间体,是 alt-PEAs 工业化生产的关键。

1.3 blo-PEAs

blo-PEAs 高分子主链中至少有一种短链结构的嵌入,且嵌入的短链结构多为酸或酯封端的聚酰胺或交替 PEAs 短链^[49-50]。与 ran-PEAs 及 alt-PEAs 相比,blo-PEAs 可通过引入不同的聚合物嵌段进行功能化,同时提高相对分子质量。如 Chudecka-glaz 等^[51]将聚乙二醇与利用酪氨酸衍生物和脂肪族二酸制备的疏水性嵌段共聚,获得了含疏水与亲水双结构的 PEAs,并将其用作抗癌药物的封装材料,模拟研究了体液环境下的药物释放过程。研究发现,控制聚乙二醇相对分子质量可实现对药物释放的控制。还可通过调节嵌段中脂肪族聚酯的比例,实现对 blo-PEAs 降解性能的控制。如 Hao 等^[52]先将 1,6-己二胺与癸二酸反应制备 PA610 低聚物,再与己二酸、1,4-丁二醇在锡类催化条件下熔融聚合,经扩链后制得不同酰胺含量的 PEAs,其特性黏度高达 0.70 dL/g。并发现,随着酰胺含量的增加,PEAs 的熔点、刚性均有所提高,酶降解速率明显下降。blo-PEAs 的合成通常采用相对复杂的两步法或三步法。

1.4 小结

综上,从商业化的角度考虑:ran-PEAs 的优势在于制备工艺简单,制造成本可控,其中基于 α -氨基酸制备的 PEAs 具有良好的生物相容性,能广泛应用于医疗卫生领域;alt-PEAs 中,基于二酰胺二醇中间体的 alt-PEAs 具有较高的商业价值,特别是东华大学何勇团队^[53]基于酯化与酰胺化的平衡反应机理,在密闭含水的条件下实现了二酰胺二醇中间体制备技术的突破,且该项突破有望实现 alt-PEAs 的工业化生产;blo-PEAs 的优势是可以向功能化方向发展。

2 PEAs 纺织材料在医疗卫生领域的应用

在过去的几十年里,我国医疗卫生用纺织品产业规模不断扩大,其对具有生物相容性和可生物降解的新型聚合物的需求也日益增加^[54]。后文将着眼于 PEAs 的关键特性,概述其纺织材料在关键医疗卫生领域的应用。

2.1 组织工程

组织工程旨在通过植入细胞-生物材料复合物,诱导组织再生,恢复器官功能,以解决组织/器官病变的问题,缓解对组织/器官捐赠的迫切需求。源自 α -AA 与 α -HA 的 PEAs 是适用于组织工程的聚合物生物材料,其微观结构和形态可调,可制备 3D 多孔支架等产品。具有低细胞毒性和轻微炎症特性的 PEAs,生物相容性好,支持细胞的黏附、存活、生长、增殖、分化和迁移,可用于创伤的修复,以及组织/器官的功能重建等。因此,PEAs 纺织材料在组织工程领域的应用引起了研究人员极大的兴趣^[55]。

Feng 等^[56]采用静电纺丝法制备了乳酸(LA)、3(S)-甲基-2,5-吗啉二酮(MMD)和乙交酯(GA)含量不同的纳米纤维支架,发现支架的质量随着 MMD 含量的增加而显著减小。且细胞相容性分析结果表明,细胞可以在这种支架上较好地附着和增殖,形成完全包围支架表面的细胞单层。这种支架静脉植入后具有良好的渗透性。

Hemrich 等^[57]以 ϵ -己内酰胺、1,4-丁二醇和己二酸为原料,通过两步法制备了适用于组织工程的 PEAs 衍生 2D 纺织支架,且细胞毒性试验结果发现,PEAs 衍生的 2D 纺织支架能够实现脂肪细胞良好的黏附、增殖和分化。这一结果有利于指导临床应用非织造材料载体的制备。

Zhang 等^[58]通过缩聚法合成了含/不含 L-赖氨酸的 L-苯丙氨酸基 PEAs,并通过共混静电纺丝法制备了由 PEAs 和聚(ϵ -己内酯)(PCL)组成的超细纤维膜。润湿性能测试显示,PCL/PEAs 超细纤维膜疏水性不及纯 PCL 静电纺丝膜。拉伸性能测试表明,PCL/PEAs 超细纤维膜具有合适的力学性能,满足人工血管的要求。细胞培养和溶血试验表明,PCL/PEAs 超细纤维膜具有较好的生物相容性。该材料有望用于血管修复。

2.2 药物传输系统

药物传输系统旨在全面控制药物在生物体内的分布,增强药物靶向特异性,提高药物使用效率,降低药物对全身的毒副作用,并在适当的病理、生理条件下控制药物的释放,为药物提供保护,防止给药后各种途径的生物屏障和生化降解。在该领域,基于 α -AA和 α -HA的PEAs可生物降解聚合物被广泛研究^[59]。

Li等^[60]采用静电纺丝法制备了预涂氮氧自由基模型化合物的氨基酸基PEAs纳米纤维膜。其纤维尺寸受混合溶剂(即氯仿与DMF)组分比例的影响很大。所得PEAs纳米纤维膜在磷酸盐缓冲液(PBS)中培养37个月后,纤维特性逐渐失去,纤维的 T_g 和熔融热随培养时间的增加而增加。另外,在不同温度的培养液中可观察到PEAs纳米纤维膜中模型化合物的可控释放。

Amarnath等^[61]采用透析法制备了负载利福平(RF)的PEAs纳米载体。且体外释放试验表明,负载RF的PEAs纳米载体在酸性环境中62h内会以受控的方式快速释放RF,且释放速率不仅取决于pH值,还与PEAs中的酰胺基和酯基有关。

总的来说,在药物传输系统,PEAs纳米材料可用于封装抗菌或抗炎等小分子药物如利福平、对乙酰氨基酚、曲安奈德和塞来昔布等,用于治疗肺结核、牙痛、皮肤病、骨关节炎等疾病^[62-64]。此外,静电纺抗菌纤维垫等新型药物输送平台,以及新的给药途径如眼内给药等,也已初步得到实现^[65-66]。

2.3 基因传递

基因传递是将功能基因(RNA或DNA)片段导入细胞,用于治疗或精准避免细胞相关疾病的一种手段。在过去的二十年中,研究人员已就用于非病毒性基因的新型可生物降解聚合物基因传递载体进行了多次开发和尝试。基因传递载体的生物降解不仅可以降低细胞毒性,而且可以减少DNA在传递过程中和在细胞内的分解,从而改善转染。Wu等^[67]成功合成了一系列精氨酸基PEAs基因传递载体,其转染效率受粒径和低聚乙二醇成分的影响。由于精氨酸在促进膜穿透方面具有优势,一些优化的精氨酸衍生基因载体甚至表现出比商业转染试剂更低的细胞毒性和更高的转染效率。

3 总结与展望

现阶段,丰富的单体选择、较多的层次结构及设计的性能使得PEAs成为极具开发潜力的生物可降解材料。

(1)单体选择方面:除了二元羧酸、二元羧酸酯、二酐、二醇、羟基酸、内脂、交酯、二胺、氨基酸和内酰胺等这些聚酯、聚酰胺单体外,还有氨基醇、内酯酰胺这两大类单体。

(2)结构层次方面:酯键与酰胺键在主链上不同的排列和分布可赋予PEAs更丰富的结构,因此除了单体结构设计、单体组合设计和组成设计外,还可以对酯键和酰胺键的排列和分布进行设计。特别是对于alt-PEAs,中间体的多种设计可以形成多种交替结构。

(3)性能方面:较多的单体种类与丰富的结构使得PEAs性能可在较宽范围内调控,这有利于满足各种应用需求。特别是基于 α -AA和 α -HA的PEAs,其除了兼具聚酯和聚酰胺的优异特性外,所含氨基酸与羟基酸还能提高PEAs的生物相容性和生物降解性,使得PEAs纺织材料在医疗卫生领域极具吸引力。

尽管新一代生物可降解材料PEAs正朝着多样化和多功能化的方向发展,且已取得了一定的成就,但整体来看PEAs的研究与开发仍有不足,表现在高相对分子质量PEAs制备方法欠缺、结构难于精准控制以及产品品质波动大等方面,特别是alt-PEAs,其反应体系包含羟基、羧基、酯基、酰胺基以及氨基等多种活性基团,涉及酯化、酰胺化及多种交换反应。总之,PEAs要在环境保护领域及医疗卫生领域占据重要位置,仍需围绕原料选择、制备工艺与性能等多个方面展开探索,遵从绿色化学的原则,以实现良好性能的生物可降解材料为目标,开发新型可生物降解材料,推动新材料发展。



期刊采编平台



中国知网下载

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] DIRAUF M, MULJAJEW I, WEBER C, et al. Recent advances in degradable synthetic polymers for biomedical applications - beyond polyesters [J]. Progress in Polymer Science, 2022, 129:101547.
- [3] MEI X L, VILLAMAGNA I J, NGUYEN T, et al. Polymer particles for the intra-articular delivery of drugs to treat osteoarthritis [J]. Biomedical Materials, 2021, 16(4):042006.
- [4] KAMALY N, YAMEEN B, WU J, et al. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release [J]. Chemical Reviews, 2016, 116(4): 2602-2663.
- [5] BLECHSCHMIDT D, FUCHS H, LINDNER R. 聚乳酸可生物降解纺粘非织造布:工艺与产品参数 [J]. 张静峰,译. 国际纺织导报, 2004,32(14):49-53.
- [6] ULERY B D, NAIR L S, LAURENCIN C T. Biomedical applications of biodegradable polymers [J]. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 2011, 49(12): 832-864.
- [7] NAIR L S, LAURENCIN C T. Biodegradable polymers as biomaterials [J]. Progress in Polymer Science, 2007, 32(8): 762-798.
- [8] 杨兆薇,张淑洁,伏立松,等. 医用非织造材料的研究进展 [J]. 产业用纺织品, 2019, 37(7): 1-5.
- [9] CAROTHERS W H, HILL J W. Studies of polymerization and ring formation (XIII): polyamides and mixed polyester-polyamides [J]. Journal of The American Chemical Society, 1932, 54(4): 1566-1569.
- [10] RANGANATHAN P, CHEN C W, RWEI S P, et al. Methods of synthesis, characterization and biomedical applications of biodegradable poly (ester amide) s: a review [J]. Polym Degrad Stabil, 2020, 181:109323.
- [11] GUPTA S S, MISHRA V, DAS M M, et al. Amino acid derived biopolymers: recent advances and biomedical applications [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 188:542-567.
- [12] HAN S Y, WU J. Recent advances of poly (ester amide) s - based biomaterials [J]. Biomacromolecules, 2022, 23(5): 1892-1919.
- [13] FONSECA A C, GIL M H, SIMOES P N. Biodegradable poly (ester amide) s - a remarkable opportunity for the biomedical area: review on the synthesis, characterization and applications [J]. Progress in Polymer Science, 2014, 39(7): 1291-1311.
- [14] 冯正洋. 可降解聚酯酰胺共聚物的制备及其性能研究 [D]. 株洲:湖南工业大学, 2015.
- [15] GIRARD C, GUPTA M, LALLAM A, et al. Synthesis and characterization of poly (ester amide) s of different alkylene chain lengths [J]. Polymer Bulletin, 2019, 76(1): 495-509.
- [16] RADER C, WEDER C, MARTI R. Biobased polyesteramide/cellulose nanocrystal nanocomposites for food packaging [J]. Macromol Mater Eng, 2021, 306(3): 2000668.
- [17] KLUGE M, BIKIARIS D N, ROBERT T. Enhancing the properties of poly (propylene succinate) by the incorporation of crystallizable symmetrical amido diols [J]. Eur Polym J, 2019, 120:109195.
- [18] ABID M, ABID S, ABID M, et al. Preparation, characterization and degradation study of novel sulfonated furanic poly (ester-amide) s [J]. Des Monomers Polym, 2020, 23(1): 16-24.
- [19] 缪永建,徐迪均,刘若望,等. 乙二醇-1,6-己二酸-1,6-己二胺型聚酯酰胺的合成及表征 [J]. 化工技术与开发, 2017, 46(6): 23-25.
- [20] TRIKI R, BOUGARECH A, TESSIER M, et al. Furanic-aliphatic polyesteramides by bulk polycondensation between furan-based diamine, aliphatic diester and diol [J]. J Polym Environ, 2018, 26(3): 1272-1278.
- [21] LIU C B, JIA W J, QIAN Z Y, et al. In vitro degradation behavior of polyesteramide copolymer fiber based on 6-aminocaproic acid, adipic acid, and 1,6-hexane diol [J]. J Polym Res, 2007, 14(1): 31-37.
- [22] DENG M, WU J, REINHART-KING C A, et al. Biodegradable functional poly (ester amide) s with pendant hydroxyl functional groups: synthesis, characterization, fabrication and in vitro cellular response [J]. Acta Biomaterialia, 2011, 7(4): 1504-1515.
- [23] 周海,袁茂全,姚晋荣,等. 基于乳酸和 β -丙氨酸的聚酯酰胺共聚物合成及降解 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 7: 1456-1460.
- [24] MAHFOUDH J, SALHI S, AUGUSTE A, et al. Random polyesteramides based on glycolic acid and β -alanine [J]. Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, 2015, 52(4):

- 280-285.
- [25] BASTERRETXEA A, GABIRONDO E, SANCHEZ-SANCHEZ A, et al. Synthesis and characterization of poly (ϵ -caprolactam-co-lactide) polyesteramides using Bronsted acid or Bronsted base organocatalyst [J]. Eur Polym J, 2017, 95:650-659.
- [26] LU D D, DUAN P X, GUO R, et al. Synthesis and characterization of starch graft biodegradable polyester and polyesteramide by direct polycondensation [J]. Polym-Plast Technol Eng, 2013, 52(2): 200-205.
- [27] HE Y, DU Y, LIU X. Synthesis, characterization and properties of polyesteramides based on ϵ -caprolactone and 6-aminocaproic acid [J]. Adv Mater Res (Durnten-Zurich, Switz), 2011, 287/288/289/290: 1538-1547.
- [28] KLEYBOLTE M M, WINNACKER M. β -pinene-derived polyesteramides and their blends: advances in their upscaling, processing, and characterization [J]. Macromol Rapid Commun, 2021, 42(13): 2100065.
- [29] QIAN Z Y, LI S, ZHANG H L, et al. Synthesis, characterization and in vitro degradation of biodegradable polyesteramide based on lactic acid [J]. Colloid Polym Sci, 2003, 281(9): 869-875.
- [30] QIAN Z Y, LI S, HE Y, et al. Preparation of biodegradable polyesteramide microspheres [J]. Colloid Polym Sci, 2004, 282(10): 1083-1088.
- [31] SUN H Y, YIN T, LI Y, et al. Synthesis and characterization of biodegradable alternating polyesteramides from mixed diamidediols and sebacic acid [J]. Chem Res Chin Univ, 2014, 30(1): 168-175.
- [32] DENG H Y, SONG J H, ELOM A K, et al. Synthesis and controlled release behavior of biodegradable polymers with pendant ibuprofen group [J]. Int J Polym Sci, 2016(2): 5861419.
- [33] YIN T, SUN H Y, ZHAO J B, et al. Synthesis and characterization of aliphatic polyesteramides mainly composed of alternating diester diamide units from N,N' -bis(2-Hydroxyethyl)-oxamide and diacids [J]. Polym Eng Sci, 2014, 54(4): 756-765.
- [34] HE T W, LIU T, HUANG J Y, et al. Synthesis of alternating semi-aromatic poly(ester amide)s and the amide transesterification [J]. J Polym Res, 2021, 28(8): 292.
- [35] NGUYEN T H N, BALLIGAND F, BORMANN A, et al. Synthesis of new biobased linear poly(ester amide)s [J]. Eur Polym J, 2019, 121:109314.
- [36] GUPTILL D M, CHINTA B S, KAICHARLA T, et al. β -Methyl- δ -valerolactone-containing thermoplastic poly(ester-amide)s: synthesis, mechanical properties, and degradation behavior [J]. Polym Chem, 2021, 12(9): 1310-1316.
- [37] JANG Y J, SANGRONIZ L, HILLMYER M A. Ductile gas barrier poly(ester-amide)s derived from glycolide [J]. Polymer Chemistry, 2022, 13(26): 3882-3891.
- [38] NATARAJAN J, MADRAS G, CHATTERJEE K. Poly(ester amide)s from poly(ethylene terephthalate) waste for enhancing bone regeneration and controlled release [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 34(9): 28281-28297.
- [39] ASLANKOOHI N, MEQUANINT K. Poly(ester amide)-bioactive glass hybrid biomaterials for bone regeneration and biomolecule delivery [J]. ACS Appl Bio Mater, 2020, 3(6): 3621-3630.
- [40] NATARAJAN J, CHATTERJEE K, MADRAS G. Tailored degradation and dye release from poly(ester amides) [J]. Polym-Plast Technol Eng, 2017, 56(6): 635-646.
- [41] MURASE S K, DEL VALLE L J, KOBAURI S, et al. Electrospun fibrous mats from a L -phenylalanine based poly(ester amide): drug delivery and accelerated degradation by loading enzymes [J]. Polym Degrad Stab, 2015, 119:275-287.
- [42] NAKAYAMA Y, WATANABE K, TANAKA R, et al. Synthesis, properties, and biodegradation of sequential poly(ester amide)s containing γ -aminobutyric acid [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(10): 3674.
- [43] AHAMAD T, KUMAR V, PARVEEN S, et al. In vitro antibacterial and antifungal assay of poly-(ethylene oxamide- N,N' -diacetate) and its polymer-metal complexes [J]. Appl Organomet Chem, 2007, 21(12): 1013-1021.
- [44] 秦兵兵,刘修才. 一种高熔点生物基聚酯酰胺及其制备方法:CN2018104242370[P]. 2020-09-15.
- [45] 徐岚. 交替结构聚酯酰胺的合成和性能研究[D]. 北京:北京服装学院,1997.
- [46] FEY T, KEUL H, HOCKER H. Ring-opening polymerization of the cyclic ester amide derived from adipic anhydride and 1-amino-6-hexanol in melt and in solution [J]. Macromolecular Symposia, 2004, 215: 307-324.
- [47] BAKKALI-HASSANI C, TUNC D, ROOS K, et al.

- Simultaneous anionic ring-opening and condensation reactions for the synthesis of aliphatic-*N*-alkyl aromatic copolyamides [J]. *Macromolecules*, 2016, 50(1): 175-181.
- [48] LIANG Y, PAN J L, SUN L H, et al. Alternating sequence control for poly (ester amide) s by organocatalyzed ring-opening polymerization [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2019, 40(22): 1900435.
- [49] LAMIA B, LAHCENE B, SMAIN B, et al. Synthesis and characterisation of biodegradable polyesteramide based on poly (ϵ -caprolactone) and study of degradation [J]. *Orient J Chem*, 2011, 27(2): 537-543.
- [50] BERA S, JEDLINSKI Z. Block/segmented polymers (3): biodegradability of (amide-ester)ester copolymer - a preliminary study [J]. *Polymer*, 1993, 34(16): 3545-3547.
- [51] CHUDECKA-GLAZ A, SZCZEBLINSKA J, CYMBALUK-PLOSKA A, et al. New poly (ester-amide) copolymers modified with polyether (PEAE) for anticancer drug encapsulation [J]. *J Microencapsulation*, 2016, 33(8): 702-711.
- [52] HAO Y, CHEN M, ZHAO J, et al. Synthesis and properties of polyesteramides having short nylon-610 segments in the main chains through polycondensation and chain extension [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2013, 52(19): 6410-6421.
- [53] 刘涛,何勇,程刊,等. 一种二酰胺二醇的制备方法: CN202210641898.5 [P]. 2022-09-13.
- [54] 孙诗锦,于金超,周文龙,等. 可降解纤维材料及其应用的研究进展[J]. *产业用纺织品*, 2023, 41(10): 9-17.
- [55] GHOSAL K, LATHA M S, THOMAS S. Poly (ester amides) (PEAs)-scaffold for tissue engineering applications [J]. *Eur Polym J*, 2014, 60:58-68.
- [56] FENG Y K, LU W, REN X K, et al. Electrospun poly (lactide-*co*-glycolide-*co*-3 (S)-methyl-morpholine-2, 5-dione) nanofibrous scaffolds for tissue engineering [J]. *Polymers*, 2016, 8(2):13.
- [57] HEMMICH K, SALBER J, MEERSCH M, et al. Three-dimensional nonwoven scaffolds from a novel biodegradable poly (ester amide) for tissue engineering applications [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2008, 19(1): 257-267.
- [58] ZHANG X Y, BAI S, ZANG L L, et al. Preparation of poly (ϵ -caprolactone)/poly (ester amide) electrospun membranes for vascular repair [J]. *Chemical Research in Chinese Universities*, 2022, 38(4): 1111-1117.
- [59] PRAJAPATI S K, JAIN A, JAIN A, et al. Biodegradable polymers and constructs: a novel approach in drug delivery [J]. *European Polymer Journal*, 2019, 120:109191.
- [60] LI L, CHU C C. Nitroxyl radical incorporated electrospun biodegradable poly (ester amide) nanofiber membranes [J]. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2009, 20(3): 341-361.
- [61] AMARNATH P R, MUNUSAMY M A, SADASIVUNI K K, et al. Targeted delivery of rifampicin to tuberculosis-infected macrophages: design, in-vitro, and in-vivo performance of rifampicin-loaded poly (ester amide) s nanocarriers [J]. *Int J Pharm*, 2016, 513(1/2): 628.
- [62] REDDY K A, KARPAGAM S. Preparation and characterization of drug-loaded phthalic anhydride based hyperbranched polyesteramide microspheres [J]. *Pharm Chem J*, 2017, 50:857.
- [63] RUDNIK-JANSEN I, WOIKE N, DE J S, et al. Applicability of a modified rat model of acute arthritis for long-term testing of drug delivery systems [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 70.
- [64] TELLEGEN A R, RUDNIK-JANSEN I, BEUKERS M, et al. Intradiscal delivery of celecoxib-loaded microspheres restores intervertebral disc integrity in a preclinical canine model [J]. *J Controlled Release*, 2018, 286:439.
- [65] 张荣妍,李晓婧,李超婧,等. “微-纳”PCL 纤维支架多级结构对巨噬细胞极化状态的调控[J]. *东华大学学报(自然科学版)*, 2023, 49(2):1-8.
- [66] PETERS T, KIM S W, CASTRO V, et al. Evaluation of polyesteramide (PEA) and polyester (PLGA) microspheres as intravitreal drug delivery systems in albino rats [J]. *Biomaterials*, 2017, 124:157.
- [67] WU J, YAMANOUCI D, LIU B, et al. Biodegradable arginine-based poly(ether ester amide)s as a non-viral DNA delivery vector and their structure-function study [J]. *J Mater Chem*, 2012, 22(36): 18983.