

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08L 67/00

A61L 31/06 A61K 47/34



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200310125500. X

[43] 公开日 2004 年 8 月 18 日

[11] 公开号 CN 1521212A

[22] 申请日 2003. 12. 18

[21] 申请号 200310125500. X

[30] 优先权

[32] 2002. 12. 18 [33] US [31] 10/322132

[71] 申请人 伊西康公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·纳坦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 郭广迅

权利要求书 5 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 用于医学用途的醇酸 - 内酯共聚物

[57] 摘要

本发明涉及生物可降解的、生物相容的聚合物，它是多元酸或其衍生物，单甘油酯和内酯单体的反应产物，以及包含这种聚合物的医疗器件和组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种组合物，包括：合成的、生物可降解的、生物相容的聚合物，所述聚合物包括多元酸或其衍生物、单甘油酯和内酯单体的反应产物。

5 2. 权利要求 1 的组合物，其中所述多元酸或其衍生物选自琥珀酸、琥珀酸酐、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、二羟乙酸、二羟乙酸酐、戊二酸、戊二酸酐、己二酸、庚二酸、辛二酸、癸二酸、富马酸、马来酸、马来酸酐、混合的酸酐、酯、活化酯和酰卤。

3. 权利要求 1 的组合物，其中所述单甘油酯选自单硬脂酰甘油酯、单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯、单己酰甘油酯、单癸酰甘油酯、单月桂酰甘油酯、单亚油酰甘油酯和单油酰甘油酯。

4. 权利要求 3 的组合物，其中所述多元酸衍生物是琥珀酸酐。

5. 权利要求 3 的组合物，其中所述多元酸是琥珀酸。

6. 权利要求 1 的组合物，其中所述内酯单体选自乙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯、内消旋-丙交酯、 ϵ -己内酯、对-二氧六环、环丙烷碳酸酯、1, 4-二噁庚-2-酮和 1, 5-二噁庚-2-酮。

7. 权利要求 1 的组合物，其中所述聚合物是支化的。

8. 权利要求 1 的组合物，其中所述聚合物包括所述单甘油酯、所述内酯单体和至少两种所述多元酸或其衍生物的反应产物，多元酸或其衍生物选自琥珀酸、琥珀酸酐、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、二羟乙酸和二羟乙酸酐。

9. 权利要求 1 的组合物，其中所述聚合物包括所述多元酸或其衍生物，所述内酯单体，和至少两种单甘油酯的反应产物，单甘油酯选自单硬脂酰甘油酯、单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯、单己酰甘油酯、单癸酰甘油酯、单月桂酰甘油酯、单亚油酰甘油酯和单油酰甘油酯。

10. 权利要求 1 的组合物，其中所述聚合物包括所述单甘油酯、所述多元酸或其衍生物，和至少两种内酯单体的反应产物，内酯单体选自乙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯、内消旋-丙交酯、 ϵ -己内酯、对-二氧六环、环丙烷碳酸酯、1, 4-二噁庚-2-酮和 1, 5-二噁庚-2-酮。

11. 权利要求 1 的组合物，其中所述聚合物进一步包括封端部分，它选自烷基、烯基、炔基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、胺、异氰酸酯和异硫氰酸酯。

12. 权利要求 1 的组合物, 进一步包括有效量的生物活性剂。

13. 权利要求 12 的组合物, 其中所述的生物活性剂选自抗感染剂、止痛剂、食欲抑制剂、驱虫剂、抗关节炎剂、平喘剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗利尿剂、抗腹泻剂、抗组胺剂、消炎剂、抗偏头痛剂、止吐剂、抗肿瘤剂、抗帕金森药、止痒剂、抗精神病药、解热剂、解痉剂、抗胆碱剂、拟交感神经药、黄嘌呤衍生物、钙通道阻断剂、 β -受体阻断剂、抗心律失常药、抗高血压药、利尿剂、血管扩张剂、中枢神经系统兴奋剂、减充血剂、激素、类固醇、安眠剂、免疫抑制剂、肌肉松弛剂、副交感神经阻断剂、精神兴奋剂、镇静剂、安定药、天然或遗传工程制造的蛋白质、生长因子、多糖、糖蛋白或脂蛋白、低聚核苷酸、抗体、抗原、胆碱能药、化疗药、止血剂、抗凝剂、放射性药和细胞抑制剂。

14. 权利要求 1 的组合物, 包括微分散体, 所述微分散体包括分散于液体聚合物相的固体聚合物相, 其中所述固体聚合物和所述液体聚合物之一包括多元酸或其衍生物, 单甘油酯, 和内酯单体的反应产物; 其中所述固体聚合物具有约 25°C 到约 70°C 之间的熔点, 并且其中所述液体聚合物具有低于约 25°C 的熔点。

15. 权利要求 14 的组合物, 其中所述多元酸或其衍生物选自琥珀酸、琥珀酸酐、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、二羟乙酸、二羟乙酸酐、戊二酸、戊二酸酐、己二酸、庚二酸、辛二酸、癸二酸、富马酸、马来酸、马来酸酐、混合的酸酐、酯、活化酯和酰卤。

16. 权利要求 14 的组合物, 其中所述单甘油酯选自单硬脂酰甘油酯、单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯、单己酰甘油酯、单癸酰甘油酯、单月桂酰甘油酯、单亚油酰甘油酯和单油酰甘油酯。

17. 权利要求 15 的组合物, 其中所述多元酸衍生物是琥珀酸酐。

18. 权利要求 15 的组合物, 其中所述多元酸是琥珀酸。

19. 权利要求 14 的组合物, 其中所述内酯单体选自乙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯、内消旋-丙交酯、 ϵ -己内酯、对-二氧六环、环丙烷碳酸酯、1, 4-二噁庚-2-酮和 1, 5-二噁庚-2-酮。

20. 权利要求 14 的组合物, 进一步包括有效量的生物活性剂。

21. 权利要求 14 的组合物, 其中所述固体聚合物和所述液体聚合物两者

都包括多元酸或其衍生物，单甘油酯，和内酯单体的反应产物。

22. 一种包含涂膜的医疗器件，所述涂膜包括：合成、生物可降解的、生物相容的聚合物，所述聚合物包括多元酸或其衍生物，单甘油酯，和内酯单体的反应产物。

5 23. 权利要求 22 的医疗器件，其中所述多元酸或其衍生物选自琥珀酸、琥珀酸酐、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、二羟乙酸、二羟乙酸酐、戊二酸、戊二酸酐、己二酸、庚二酸、辛二酸、癸二酸、富马酸、马来酸、马来酸酐、混合的酸酐、酯、活化酯和酰卤。

24. 权利要求 22 的医疗器件，其中所述单甘油酯选自单硬脂酰甘油酯、
10 单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯、单己酰甘油酯、单癸酰甘油酯、单月桂酰甘油酯、单亚油酰甘油酯和单油酰甘油酯。

25. 权利要求 23 的医疗器件，其中所述多元酸衍生物是琥珀酸酐。

26. 权利要求 23 的医疗器材，其中所述多元酸是琥珀酸。

27. 权利要求 22 的医疗器件，其中所述内酯单体选自乙交酯、D-丙交酯、
15 L-丙交酯、内消旋-丙交酯、 ϵ -己内酯、对-二氧六环、环丙烷碳酸酯、1, 4-二噁庚-2-酮和 1, 5-二噁庚-2-酮。

28. 权利要求 22 的医疗器件，其中所述聚合物是支化的。

29. 权利要求 22 的医疗器件，其中所述聚合物包括所述单甘油酯，所述
20 内酯单体，和至少两种所述多元酸或其衍生物的反应产物，多元酸或其衍生物选自琥珀酸、琥珀酸酐、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、二羟乙酸和二羟乙酸酐。

30. 权利要求 22 的医疗器件，其中所述聚合物包括所述多元酸或其衍生物，所述内酯单体，和至少两种单甘油酯的反应产物，单甘油酯选自单硬脂酰甘油酯、单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯、单己酰甘油酯、单癸酰甘油酯、单月桂酰甘油酯、单亚油酰甘油酯和单油酰甘油酯。

25 31. 权利要求 22 的医疗器件，其中所述聚合物包括所述单甘油酯，所述多元酸或其衍生物，和至少两种内酯单体的反应产物，内酯单体选自乙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯、内消旋-丙交酯、 ϵ -己内酯、对-二氧六环、环丙烷碳酸酯、1, 4-二噁庚-2-酮和 1, 5-二噁庚-2-酮。

32. 权利要求 22 的医疗器件，其中所述聚合物进一步包括封端部分，它
30 选自烷基、烯基、炔基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、胺、异氰酸酯和异硫氰酸

酯。

33. 权利要求 22 的医疗器件, 进一步包括有效量的生物活性剂。

34. 权利要求 22 的医疗器件, 进一步包括由单体制备的脂肪族聚酯, 该单体选自乙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯、内消旋-丙交酯、外消旋-丙交酯、 ϵ -己内酯、对-二氧六环、环丙烷碳酸酯、1, 4-二噁庚-2-酮和 1, 5-二噁庚-2-酮和它们的取代衍生物。

35. 一种合成聚合物, 包括以下物质的反应产物:

多元酸或其衍生物;

单甘油酯; 和

10 内酯单体。

36. 权利要求 35 的聚合物, 其中所述多元酸或其衍生物选自琥珀酸、琥珀酸酐、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、二羟乙酸、二羟乙酸酐、戊二酸、戊二酸酐、己二酸、庚二酸、辛二酸、癸二酸、富马酸、马来酸、马来酸酐、混合的酸酐、酯、活化酯和酰卤。

15 37. 权利要求 35 的聚合物, 其中所述单甘油酯选自单硬脂酰甘油酯、单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯、单己酰甘油酯、单癸酰甘油酯、单月桂酰甘油酯、单亚油酰甘油酯和单油酰甘油酯。

38. 权利要求 36 的聚合物, 其中所述多元酸衍生物是琥珀酸酐。

39. 权利要求 36 的聚合物, 其中所述多元酸是琥珀酸。

20 40. 权利要求 35 的聚合物, 其中所述内酯单体选自乙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯、内消旋-丙交酯、 ϵ -己内酯、对-二氧六环、环丙烷碳酸酯、1, 4-二噁庚-2-酮和 1, 5-二噁庚-2-酮。

41. 权利要求 35 的聚合物, 其中所述聚合物是支化的。

25 42. 权利要求 35 的聚合物, 其中所述聚合物包括所述单甘油酯, 所述内酯单体, 和至少两种所述多元酸或其衍生物的反应产物, 多元酸或其衍生物选自琥珀酸、琥珀酸酐、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、二羟乙酸和二羟乙酸酐。

30 43. 权利要求 35 的聚合物, 其中所述聚合物包括所述多元酸或其衍生物, 所述内酯单体, 和至少两种单甘油酯的反应产物, 单甘油酯选自单硬脂酰甘油酯、单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯、单己酰甘油酯、单癸酰甘油酯、单月桂酰甘油酯、单亚油酰甘油酯和单油酰甘油酯。

44. 权利要求 35 的聚合物, 其中所述聚合物包括所述单甘油酯, 所述多元酸或其衍生物, 和至少两种内酯单体的反应产物, 内酯单体选乙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯、内消旋-丙交酯、 ϵ -己内酯、对-二氧六环、环丙烷碳酸酯、1, 4-二噁庚-2-酮和 1, 5-二噁庚-2-酮。

用于医学用途的醇酸-内酯共聚物

5 技术领域

本发明涉及可生物降解、生物相容的在药学和医学上应用的聚合物及含有该聚合物的组合物和医疗器件。

背景技术

在体内可生物降解且生物相容的天然及人工合成的聚合物，包括均聚物和
10 共聚物，众所周知可以用于制备可植入体内组织并在一定时间内可被身体吸收或排除的医疗器件。这样的医疗器件的例子包括缝合固定凹体器件，缝合线，钩环，外科手术用钉，夹子，板材，螺丝钉，药物递送装置，防粘连薄膜及泡沫，以及组织粘合剂。

天然聚合物可以包括肠线、纤维素衍生物以及骨胶原。天然聚合物典型
15 地可在在体内经过聚合物酶解过程后被身体吸收。

合成聚合物可以包括脂肪族聚酯，聚酐以及聚原酸酯。该聚合物典型地
可通过在体内水解降解后被身体吸收。合成的可被吸收的聚合物包括均聚物，
例如聚乙交酯、聚丙交酯、聚 ϵ -己内酯、聚环丙烷碳酸酯以及聚对-二氧六
环，和共聚物，例如聚丙交酯-共-乙交酯，聚 ϵ -己内酯共乙交酯、聚乙交酯共-
20 环丙烷碳酸酯，聚亚烷基二羟乙酸酯以及聚草酸酯（polyoxaesters）。这些聚合
物可以是统计学上的无规共聚物、嵌段共聚物，链段共聚物或者接枝共聚物。

由多元醇，多元酸和脂肪酸的缩聚反应形成的醇酸树脂型聚酯可用于多种
产品的工业涂膜，这些产品包括化学树脂，珐琅，清漆和颜料。这些聚酯还可
用于食品工业，制备作为脂肪替代品的组织化油及乳液。

25 在药物传递和医疗器件应用领域对聚合物有着很大的需求，此处的聚合物应具有较低的熔融温度及在熔化时具有低的粘度，这样可允许在制备医疗器件和组合物时应用无溶剂加工技术，该聚合物能快速结晶，并在六个月内生物降解。另外，对可以形成可注射的微分散体的聚合物也有一定的需求，该微分散体可传递不稳定的药物例如蛋白质。

30 发明概述

本发明涉及一种合成的，生物可降解的、生物相容的聚合物，该聚合物包

含多元酸或其衍生物、单甘油酯和内酯的反应产物，以及含有该聚合物的用于医学用途和医疗器件的组合物。

发明详述

醇酸树脂聚合物可以通过几种已知方法进行制备。例如，醇酸树脂类聚
5 合物可以根据 Van Bemmelen (J. Prakt. Chem., 69(1856) 84) 公开的方法，通过
缩聚琥珀酸酐和甘油制备而成。在"脂肪酸"方法中(参见 Parkyn 等, Polyesters
(1967), Iliffe Books, London, Vol. 2 and Patton, In: Alkyd Resins Technology,
Wiley-interscience New York (1962)), 将脂肪酸, 多元醇和酸酐一起混合并进行
10 反应。"脂肪酸单甘油酯"方法包括使用甘油酯化脂肪酸的第一步骤, 当完成第
一步反应后加入酸酐。然后加热反应混合物, 进行聚合反应。在"油-单甘油
酯"方法中, 将油与甘油反应形成单-、二-和三甘油酯的混合物, 该混合物然后
与酸酐进行聚合反应。

用于本发明的合成的, 可生物降解的, 可生物相容的的聚合物是多元酸或
其衍生物, 单甘油酯, 和内酯的反应产物, 其可以被划分为醇酸-内酯共聚物。
15 优选地, 本发明的聚合物可以通过多元酸, 或其衍生物与单甘油酯的初步缩聚
进行制备, 形成醇酸聚酯预聚物。单甘油酯含有反应性羟基基团和脂肪酸基团。
醇酸聚酯预聚物与一种或多种内酯单体反应形成本发明的醇酸-内酯共聚物。
预期的水解副产物是甘油, 羟基酸(类化合物), 二羧酸(类化合物)以及脂肪
酸(类化合物), 所有这些都是可生物相容的。该聚合物包含带有连在醇酸聚
20 酯嵌段上的侧链脂肪酸酯基团的脂肪族聚酯骨架。由长链饱和脂肪酸所制备的
聚合物是固态的并且表现出相对较低的熔点, 例如在大约 25°C 到 70°C 之间。
或者, 不饱和脂肪酸或短链脂肪酸的应用结果产生液态的聚合物。正如此处所
使用的, 液态聚合物是熔点低于大约 25°C, 最好是低于大约 20°C 的聚合物。

可将固态聚合物和液态聚合物混合形成可注射的微分散体。该微分散体可
25 以通过将本发明的液态聚合物和本发明的精细研磨过的的固态聚合物物理混合
而形成, 或者通过使用液态聚合物作为润滑剂来研磨大块固态聚合物的悬浮
液, 直到获得预期的粒径大小分布为止。

一般情况下, 固态聚合物具有的平均粒径应小于 500 微米而且优选小于 50
微米。现在首选的做法是将精细研磨过的固态聚合物和液态聚合物混合并且将
30 混合物的温度提高到一个足够高的温度水平以融化固态聚合物(熔融混合)。熔

融混合是首选的，因为其简化了在生产微分散体时所涉及的混合操作。避免在熔融混合的过程中过分的加热以防止聚合物的酯交换是可取的。

可用于制备在本发明所用的聚合物的单甘油酯包括，但并不限于，单硬脂酰甘油酯、单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯、单己酰甘油酯、单癸酰甘油酯、单月桂酰甘油酯、单亚油酸甘油酯、单油酰甘油酯及其混合物，优选的单甘油酯包括单硬脂酰甘油酯、单棕榈酰甘油酯、单肉豆蔻酰甘油酯。

可用到的多元酸包括天然的多官能团羧酸，例如包括琥珀酸，戊二酸，己二酸，庚二酸，辛二酸以及癸二酸；羟基酸，例如二羟乙酸，苹果酸，酒石酸以及柠檬酸；不饱和酸，例如富马酸以及马来酸。多元酸衍生物包括酸酐，例如琥珀酸酐，二甘酸酐，戊二酸酐以及马来酸酐，混合酸酐，酯，活化酯以及酰卤。优选上述的多官能团羧酸。

适宜的内酯—衍生重复单元可产生于下述单体，包括但不限于内酯单体，选自下列的乙交酯，D-丙交酯，L-丙交酯，内消旋-丙交酯， ϵ -己内酯，对-二氧六环，环丙烷碳酸酯，1,4-二噁庚-2-酮以及1,5-二噁庚-2-酮。

在本发明的某些实施方案中，醇酸聚酯预聚物可以通过多元酸或其衍生物，单甘油酯以及，另外地，至少另一种多元醇进行制备，该多元醇选自乙二醇，1,2-丙二醇，1,3-丙二醇，双-2-羟乙基醚，1,4-丁二醇，1,5-戊二醇，1,6-己二醇，1,8-辛二醇，1,10-癸二醇，1,12-十二二醇以及其他的二醇，线性聚(乙二醇)，支化聚(乙二醇)，线性聚(丙二醇)，支化聚(丙二醇)，线性聚(乙二醇-共-丙二醇)以及支化聚(乙二醇-共-丙二醇)。

在制备本发明所用的聚合物时，用于特殊用途的聚合物所必需的特殊化学及物理性质必须要考虑。例如，改变化学组成可能改变化学和物理性质，包括吸收时间。共聚物可通过使用二酸，不同的单烷酰基甘油酯以及不同的内酯的混合物来制备以达到预期的一系列性质。类似地，两种或更多的醇酸—内酯共聚物的共混物可被制备出来以具有面向不同应用的性质。

含有除酯键外的其它连接体的共聚物也可以被合成，例如，可以使用酯—酰胺化合物，酯—碳酸酯化合物，酯—酸酐化合物以及酯尿烷，仅举几个例子。

多官能团单体可被用于生产交联的聚合物网络。或者，通过使用含有至少一个双键的单甘油酯或者二酸来引入双键以允许光致交联。只要聚合物是充分水溶的或水可溶胀的，那么水凝胶使用这种方法可被制备出来。

官能化的聚合物通过选择合适的单体来制备。具有侧链羟基的聚合物可以使用羟基酸例如苹果酸或酒石酸来合成，具有侧链胺基，羧基或其它官能团的聚合物也可被合成。

许多具有生物活性的物质，在下文称为生物活性剂，可以通过已知的偶合
5 化学被共价连接在这些官能化聚合物上以获得生物活性剂的持续释放。这里所述的生物活性剂意指包括对于哺乳动物有治疗活性的那些物质或材料，例如药物化合物。对于有效剂量的生物活性剂，意指该组合物包含能提供治疗活性的最小有效剂量的生物活性剂。

在另一个实施方案中，本发明所述的聚合物可以各种方式封端以获得预期
10 的特性。封端反应使末端及侧链羟基及末端羧基转换成其他类型的化学部分。典型的封端反应包括，但并不限于，使用普通试剂例如卤代烷基，烯基，或炔基以及磺酸盐，氯化酰基，酸酐，混合酸酐，烷基以及芳基异氰酸酯，烷基以及芳基异硫氰酸酯进行烷化基及酰基化反应。封端反应可以将新的官能团加入至本发明的聚合物中。例如，当丙烯酰或甲基丙烯酰氯被用于封端这些聚合
15 物时，产生丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯基团，其随后可被聚合以形成一个交联网络。本领域技术人员一旦得到本发明的这些启示，将能够确定用于特定目的的液态聚合物所必需的特殊性质并能够快速制备出具有这些性质的液态聚合物。

聚醚醇酸树脂的聚合优选在提高温度的情况下在有机金属催化剂的存在下
20 熔融缩聚进行。有机金属催化剂最好是锡基催化剂，例如辛酸亚锡。混合物中催化剂的优选用量为多元醇以及多元酸与催化剂的摩尔比在大约 15,000/1 至 80,000/1 的范围内，适宜的反应温度不低于 120°C。较高的聚合温度可能导致共聚物分子量的进一步增加，其可能是众多应用所期望的。实际反应条件的选择依赖于各种因素，包括所期望聚合物的特性，反应混合物的粘度以及聚合物的熔融温度。优选的温度，时间，以及压力等这些反应条件可以通过评估这些
25 及其它因素很容易确定。

一般情况下，反应混合物应保持在 180°C 下，聚合反应在这个温度下进行直到获得预期的分子量及转化百分率的共聚物，一般情况下要进行 15 分钟至 24 小时。提高反应温度通常会减少反应时间并可获得预期的分子量。

使用上述反应条件制备的醇酸聚酯预聚物然后可以再与至少一种内酯单体
30 或内酯预聚物反应。混合物然后在期望的温度及反应时间条件下反应使得醇酸

聚酯预聚物与内酯单体发生共聚。一般情况下，该反应混合物应被保持在大约190°C。聚合反应在这个温度下进行直到获得预期的分子量及转化百分率的共聚物，其一般情况下要进行15分钟至24小时。

5 预聚物的分子量及其组成，可以根据所期望的预聚物赋予共聚物的特性而改变。本领域技术人员将会意识到还可以由从不止一种的单甘油酯，二羧酸，和内酯单体的混合物制备出醇酸-内酯共聚物。

本发明的这些聚合物，共聚物以及混合物可以进行交联以影响其机械性质。交联可以通过加入交联促进剂，辐射例如 γ -辐射或其二者的结合来完成。特别地，交联可被用于控制本发明的材料在水中的溶胀量。

10 本发明所述的醇酸-内酯共聚物的一个有益性质就是酯连接体是水解不稳定的，因此聚合物是可生物降解的，因为当在湿润的组织器官内部时其很容易裂解为很小的片段。从这个意义上来讲，可以预想到，共反应物可被结合入多元酸以及二醇的反应混合物中并随后与内酯单体反应以形成醇酸内酯共聚物。该反应混合物优选不包含任何可能导致所制备的共聚物为非生物可降解性的共
15 反应物的浓度，优选地，反应混合物基本上不含有任何可能导致制备的聚合物为非生物可降解性的共反应物。

在本发明的另一个实施方案，本发明的醇酸-内酯共聚物可在药物传递基质中被用作药物载体。固态的醇酸-内酯共聚物可被用于包裹或胶囊化生物活性剂。或者，有效剂量的生物活性剂可与液态和固态聚合物的可注射微分散体
20 混合。这种微分散体尤其适用于不稳定的药剂例如蛋白。

与本发明聚合物结合的生物活性剂的种类是很多的。存在于本发明组合物和/或医疗器件中的生物活性剂是以有效剂量存在的。有效剂量意指活性剂能够提供所希望的或必要的治疗效果的剂量存在，其依赖于特定的组合物或器件以及特定用途。本领域技术人员，一旦得到本发明所公开的信息，就能够确定
25 用于特定用途的有效剂量。

一般来说，生物活性剂可以通过本发明的药物组合物服用，该活性剂包括，但并不限于，抗感染剂；例如抗生素和抗病毒剂；止痛剂和止痛剂组合物；食欲抑制剂；驱虫剂；抗关节炎剂；平喘剂；抗惊厥剂；抗抑郁剂；抗利尿剂；抗腹泻剂；抗组胺剂；消炎剂；抗偏头痛剂；止吐剂；抗肿瘤剂；
30 抗帕金森药；止痒剂；抗精神病药；解热剂；解痉剂；抗胆碱剂；拟交感神经

药；黄嘌呤衍生物；心血管制剂包括钙通道阻断剂和 β -受体阻断剂如咪洛洛尔以及抗心律失常药；抗高血压药；利尿剂；血管扩张剂包括通常的冠状动脉、外周血管以及脑血管；中枢神经系统刺激剂；咳嗽和感冒制剂，包括减充血剂；激素，例如雌二醇和其他类固醇，包括皮质类固醇；安眠剂；免疫抑制剂；肌肉松弛剂；副交感神经阻断剂；精神兴奋剂；镇静剂；安定药；天然或遗传工程制备的蛋白质；生长因子；多糖；糖蛋白或脂蛋白；低聚核苷酸；抗体；抗原；胆碱能药；化疗药；止血剂；抗凝剂；放射性药以及细胞抑制剂。

雷帕霉素，利哌利酮，以及促红细胞生成素是可以应用于本发明药物传递基质中的优选生物活性剂。

10 本发明的药物传递基质可以配制成任何适宜的剂型给药，例如口服，非肠道给药，肺部，口腔，鼻腔，眼睛，局部，阴道给药途径或者栓剂，生物溶蚀颗粒，软膏，凝胶，霜，以及类似的软剂型可以经过上述途径给药，其他的一些给药途径例如经皮，以及组合形式例如更坚硬的经皮形式，也在本发明的保护范围之内。

15 本发明的生物溶蚀组合物的非肠道给药可通过皮下或者肌肉注射进行。生物活性剂可包裹入本发明所述的固体聚合物制成的颗粒中。或者，共聚物的非肠道剂型可以通过将一种或几种药剂与一种液态共聚物或者微分散体混合形成。其他适宜的非肠道添加剂可以与共聚物以及药物活性剂一起配制。然而，如果要用到水，则应在给药前快速加入。生物溶蚀软膏，凝胶剂及霜也可以被单独注射或者与下述一种或多种辅助成分一起注射。非肠道传递形式最适宜于蛋白质药物例如生长因子，生长激素等等。

20 本发明所述的生物溶蚀软膏，凝胶剂及霜可以包括含有一种或多种此处所述的共聚物的软膏，凝胶剂及霜剂基质及一些可选择的生物活性剂。生物活性剂，无论是液态，分散良好的固态，或者其他的物理形态，均分散在软膏，凝胶剂及乳剂基质中。典型地，但非必须的是，组合物含有一种或多种其他组分，例如，无毒的辅料如着色剂、稀释剂，香味剂、载体、赋形剂，稳定剂等等。

25 结合在非经肠道的药剂，软膏，凝胶，霜等中的共聚物类型及数量是可变的。对于粘性较大的组合物，可以使用一种较高分子量的聚合物。如果期望得到较低粘性的组合物，可以使用一种低分子量的聚合物。产品可以包含可提供给制剂所需要的释放性能或稠度的液体或低熔点共聚物的混合物。

30

尽管对于许多药物来说局部或经皮给药并非必需，但在某些情况下，可首选将皮肤渗透促进剂和药物一起共同给药。本领域已知的皮肤渗透促进剂都可以使用，适宜的例子包括二甲基亚砷(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、二苯乙酰基甲基磺酰胺、乙醇、桉叶醇、卵磷脂以及 1-N-月桂基环唑环庚烷-2-酮。

根据剂型的不同，本发明的药物组合物可以通过多种途径给药，例如，非经肠道给药，局部给药，或类似方式，优选的剂型是液态剂型，其可以通过非肠道给药。

生物活性剂的剂量将依照所用的特定药物以及治疗的情况确定。典型地，药剂的剂量大约占整个基质重量的 0.001%-70%，更为典型的是 0.001%-50%，最好是 0.001%-20%。

结合进如非肠道给药的药剂中的醇酸内酯共聚物的类型及数量依据所期望的释放模式及所用药物量的变化而改变。产品可以包含可提供给制剂所需要的释放性能或稠度的聚合物的混合物。

与在等渗的盐溶液中的释放相比，醇酸-内酯共聚物，一旦与体液包括血液等接触，就会逐渐降解，主要是通过水解途径，从而使药物的释放持续较长一段时间。这样可以延长药物有效剂量的释放，例如在大约 1-2,000 小时，更好时为大约 2-大约 800 小时，或者 0.0001 mg/kg/hour 至 10mg/kg/hour。在需要时，此药物剂型可以依照所患病症、患病程度、医师处方等给药。

将药物以及醇酸内酯共聚物制剂在体内和体外模型中以适当的方式进行测试以获得预期的药物释放模式。例如，药物可与醇酸内酯共聚物一起配制并且对动物通过口服形式给药。通过合适的方法可以监控药物释放模式，例如在特定时间采取血样并分析样品中药物的浓度。以这种或者类似的方式，本领域技术人员能够得到不同种类的药物制剂。

在本发明的进一步的实施方案中，聚合物及其混合物可被用于组织工程方面的应用，例如作为细胞支持物或者细胞的传递载体。本领域已知有合适的组织支架结构，例如为美国专利 US 5,306,311 所公开的假体关节软骨以及 WO94/25079 所公开的多孔可生物降解支架，以及 WO93/08850 所公开的血管植入物(在此都被作为本发明的参考)。在组织支架中植入和/或培养细胞的方法同样在本领域是已知的，例如公开于 EPO422209B1, WO88/03785, WO90/12604

以及 WO95/33821, 所有这些都均全文引入作为参考。

本发明的聚合物可以通过很多方法熔融加工以制备大量有用的医疗器件, 这些聚合物可被注塑或压塑以制造可被植入的内科和外科器件, 尤其是伤口缝合器件, 优选的伤口缝合器件是外科钳, 钉以及缝合线。

5 此外, 醇酸-内酯共聚物可被挤出以制备纤维。由此生产的纤维可被做成缝合线或结扎线, 其连接在外科针上, 通过已知技术来包装及灭菌。本发明的聚合物可被纺成单纱或者复纱并且被纺织或编织成海绵或纱布, 或者与其他可压塑结构一起用作在人或动物体内的假体器具, 其中该结构具有很高的拉伸和理想的柔性和 / 或延展性。非织造薄片同样可被制造并如上所述应用。有用的
10 方案包括管, 包括支管, 用于动脉、静脉或肠道修复, 神经拼接, 腱拼接, 用于修补或支持损坏表面的磨损的薄片, 尤其是严重的磨损, 或者皮肤或其下面的组织损伤或外科切除区域。

此外, 聚合物可被模塑以形成膜, 当灭菌时, 可用作防粘附屏障。用于本发明聚合物的另一种替代的加工技术包括溶剂浇铸, 尤其对于那些需要药剂传递基质的应用。更具体来讲, 本发明的膜, 纤维以及模塑器件的外科及内科应用
15 包括, 但并不限于针织产品、织造或非织造织物, 以及模塑产品, 包括但并不限于烧伤敷料、疝补片、网、含药敷料、筋膜替代物、纱布、织物、薄片, 用于肝脏止血的毡或海绵, 纱布绷带, 动脉移植物或其替代品, 用于皮肤表面的绷带、缝合线打节的夹子、矫形针、夹具、螺钉、板、夹子, 例如用于静脉腔,
20 钩环, 钩, 扣子, 揪扭, 骨替代物, 例如作为下颚骨假体, 子宫内装置, 例如作为杀精子装置, 引流或试验管或毛细管, 外科器械, 动脉植入物或支持物, 例如支架或移植物或其组合, 椎间盘, 用于肾或人工心肺机的体外管, 人造皮肤, 以及组织工程领域的细胞支持物。

在另一个技术方案中, 醇酸-内酯共聚物被用于医疗器件的表面涂膜以提高
25 高涂覆表面的润滑性。该聚合物可以用常规技术进行涂膜。例如, 聚合物可溶解在一种稀释的易挥发有机溶剂中, 例如丙酮, 甲醇, 乙酸乙酯或甲苯, 然后制品被浸入溶液中以在其表面涂膜, 表面涂膜完毕, 外科器件可以从溶液中取出, 在较高的温度下干燥直到溶剂和反应物的残留完全除去为止。

虽然可以预见大量的外科器件, 包括但并不限于内窥镜, 缝合锚, 缝合线,
30 钉, 外科用钉, 夹子, 板, 螺钉, 药物传递装置可使用本发明的聚合物涂膜以

改善制品的表面性能。优选的外科器件是外科缝合线和针。最优选的外科器件是缝合线，最好与针合用。优选地，缝合线是合成的可吸收的缝合线。这些缝合线可以来源于例如内酯单体如乙交酯，丙交酯，包括 L-丙交酯，D-丙交酯，内消旋丙交酯和外消旋丙交酯， ϵ -己内酯，对-二氧六环，1, 4-二氧六环，1, 4-二噁-2-酮，1, 5-噁-2-酮和环丙烷碳酸酯的均聚物或共聚物。最适宜的缝合线是编织的复纱缝合线，含有聚乙交酯或者聚乙交酯共丙交酯。

应用于编织缝合线表面的涂膜聚合物的量可容易地通过经验确定而且取决于特定的共聚物以及选择的缝合线。理想的情况是，应用于缝合线表面的涂膜共聚物的量占大约 0.5%至大约 30%的涂膜后缝合线的重量，更优选的重量百分比范围是 1.0-20%，最好是约 1—5%。如果缝合线表面的涂膜聚合物的量大于 30%重量的话，可能会增加缝合线穿过组织时涂膜脱落的危险。

使用本发明的聚合物涂膜的缝合线是优选的，因为感觉更光滑，有利于在手术时对外伤部位打结缝合线。另外，缝合线更加柔顺，更容易在手术时操作应用。这些优点都是和表面没有涂覆本发明聚合物的缝合线比较而言的。

在本发明的另一实施方案中，当器件是外科针时，应用于器件表面的涂布量形成的涂膜层在针上的厚度范围优选为约 2 至约 20 微米之间，更优选的为约 4 至约 8 微米。如果针上的涂膜层的厚度超过 20 微米，或小于 2 微米，那么针将不能象所期望的那样穿过组织。

在本发明的另一实施方案中，由醇酸-内酯共聚物得到的固体聚合物可以用来包覆微粒，制成生物活性剂的胶囊。这将提供用于药物持续释放的额外屏障。

在本发明的又一实施方案中，聚合物包括骨替代材料，它包含固体聚合物或液体聚合物或者微分散体和无机填料。无机填料可以从 α -磷酸三钙， β -磷酸三钙，碳酸钙，碳酸钡，硫酸钙，硫酸钡，羟基磷灰石，及其混合物中选择。在某些实施方案中，无机填料包括磷酸钙的多晶型物。优选的无机填料是羟基磷灰石。骨替代材料可以更进一步地包括治疗有效量的生物活性剂，如生长因子，以促进骨组织的生长。此外，骨替代材料可以包括生物来源的物质，该物质选自去矿化骨，富含血小板的血浆，骨髓吸出物和骨片段。聚合物和无机填料之间的相对量可以由本领域技术人员在获益于本公开之后通过常规的实验来测定。

可注射的微分散体适用于各种软组织修复和生长过程。例如，这种微分散体可用于面部组织的修复和生长，包括但不限于掩饰疤痕，填充凹窝，消除不齐，修正面部单侧萎缩、修复颧弓综合征、改善面部脂肪代谢障碍以及掩饰与年龄有关的皱纹和面部隆起，例如，唇、眉毛，等等。另外，这些可注射的微分散体可用于修复或改善括约肌功能，例如治疗应激性小便失禁。这些可注射微分散体的其它用途还包括通过尿道下注射治疗膀胱输尿管逆流（儿童输尿管入口功能不全）和在人体内用作通用的填充剂。

可注射的、生物降解的微分散体的外科用途包括，但不限于，面部外形修复，例如，皱眉或眉间线，痤疮疤，面颊凹窝，垂直或口周的唇线，牵线木偶线（marionette lines）或口腔缝合线，皱纹或前额线，眼角皱纹或眶周线，深笑线或鼻唇沟，笑纹线，面部疤痕，唇形等；尿道周的注射，包括沿尿道、在尿道—膀胱结合部至外括约肌部位或其周围注射入尿道粘膜下层；为防止尿回流的尿道注射；注射入胃肠道组织，以便组织膨胀防止回流；用于内外括约肌缝合和用于扩张腔体的缝合术；眼内注射以代替玻璃体液或者保持眼内压以防止视网膜脱落；注射入解剖学导管以形成暂时性栓塞，以防止回流或感染传播；外科手术或萎缩之后的喉复原；和为了化妆或治疗作用能够被添加的任何其它软组织。使用所述产品的外科专家包括，但不限于，整形和再造修复的外科医师；皮肤病医师；面部整形医师，整容外科医师，耳鼻喉科医师；泌尿科医师；妇科医师；胃肠病医师；眼科医师；和具有使用这样一种产品的资格的任何其它医师。

另外，为了方便给药和用本发明的微分散体为患者治疗，药学活性化合物或助剂可以随其一同给药。可以与本发明的微分散体共同给药的药学活性剂包括但不限于麻醉剂，例如利多卡因；和抗炎药，例如可的松。

微分散体可以利用注射器和针或者多种装置给药。还可以预见到微分散体以包含该分散体的装置的试剂盒形式出售。这种装置具有所述微分散体用的出口，排出微分散体的喷射器和与出口相适的中空管状构件以便微分散体给药于动物。

适于本发明的微分散体的剂型是持续释放的非肠道剂型、生物溶蚀性软膏、凝胶、乳膏，以及类似的软剂型。

以下阐明的实施例仅仅用于说明目的，并不意图以任何方式限制所要求保

护发明的范围。很多其他的在本发明范围和精神内的实施方案对于本领域技术人员是显而易见的。

在以下的实施例中，合成的聚合物经差示扫描热量法（DSC）、凝胶渗透色谱法（GPC）和核磁共振（NMR）检测。在 2920 调制差示扫描量热计上，由采用铝盘和 5-10mg 重样品的 TA 仪器，进行 DSC 测量。样品由室温以 10°C/分钟加热至 100°C；此后以 30°C/分钟冷却至 -40°C。再以 10°C/分钟加热至 100°C。对于 GPC，采用具有 Millennium 32 软件和 410 折光率检测器的 Waters 系统。采用 THF 作为溶剂测量相对于聚苯乙烯标准的分子量。在 400MHz NMR 分光计上采用 Varian 软件，在氘代氯仿内得到质子 NMR 谱。

10 实施例 1：聚单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯的合成

197.2 克单硬脂酰甘油加入干燥的 500ml 单颈圆底烧瓶。加入搅拌棒且加上氮气导管。反应烧瓶在室温下置于油浴内并且通入氮气保护。烧瓶加热至 140°C，加入 50.0 克琥珀酸酐。温度升至 200°C 并保持 4 小时。4 小时之后，烧瓶由油浴取出，冷却至室温。一旦溶液结晶，破碎并清洁以除去任何玻璃碎片。聚合物是琥珀色固体。

DSC 测量实测熔融温度 46.8°C，比热 63.6J/克。GPC 测量确定数均分子量 1420，重均分子量 3500。¹H NMR 显示下列峰： δ 0.86 三重峰(3H)，1.26 多重峰(28H)，1.61 多重峰(2H)，2.30 多重峰(2H)，2.65 多重峰(4H)，4.16 多重峰(2H)，4.34 多重峰(2H)，和 5.28 多重峰(2H)。

20 实施例 2：聚单油酰甘油-共-琥珀酸酯的合成

33.0 克单油酸甘油酯加入干燥 100ml 单颈圆底烧瓶。加入搅拌棒且加上氮气导管。反应烧瓶在室温置于油浴内并且施加氮气保护。油浴温度升至 140°C。一旦到 140°C，加入 8.42 克琥珀酸酐。温度升至 200°C 并保持在 200°C 保持 3 小时。烧瓶由油浴取出，冷却至室温。聚合物是浅黄色粘稠液体。

25 聚合物通过溶于乙酸乙酯（20ml EtOAc 中的 5 克聚合物）纯化，并且加至分液漏斗中。溶液以 20ml 极稀的碳酸氢钠溶液洗涤 3 次。漏斗非常轻微地搅动（以便避免形成乳液）。溶液接着以饱和氯化钠溶液洗涤 3 次。倾析出聚合物溶液并在硫酸镁上干燥。溶液重力过滤并蒸发，得到粘稠黄色液体。聚合物在真空烘箱中干燥 48-72 小时，烘箱设置在 40°C 左右。

30 GPC 测量确定数均分子量 2145，重均分子量 3659。

实施例3：聚单硬脂酰甘油酯-共-琥珀酸酯-共-乙交酯的合成

在手套箱内，60克按实施例1的方法制备的聚单硬脂酰甘油酯-共-琥珀酸酯，40克乙交酯和24.3 μ l辛酸亚锡转移入烘干的250ml单颈圆底烧瓶，该烧瓶配备不锈钢机械搅拌器和氮气保护装置。反应烧瓶置入190 $^{\circ}$ C的油浴中，氮气下搅拌，持续18小时。烧瓶冷却至室温，破碎并清洁以除去任何玻璃碎片。聚合物接着真空下在80 $^{\circ}$ C脱挥发成分72小时，以除去未反应的乙交酯。聚合物是琥珀色固体。

DSC测量实测熔融温度52.3 $^{\circ}$ C，比热47.6J/克。 1 H NMR显示下列峰： δ 0.86三重峰(3H)，1.26多重峰(27H)，1.61多重峰(2H)，2.30多重峰(2H)，2.60多重峰(3H)，4.20多重峰(2H)，4.30多重峰(2H)，4.70多重峰(1H)，4.80多重峰(2H)，和5.38多重峰(2H)。

· 实施例4：聚单硬脂酰甘油酯-共-琥珀酸酯-共-丙交酯的合成

在手套箱中，60克按实施例1的方法制备的聚单硬脂酰甘油酯-共-琥珀酸酯，40克丙交酯和20.7 μ l辛酸亚锡转移入烘干的250ml单颈圆底烧瓶，该烧瓶配备不锈钢机械搅拌器和氮气保护装置。反应烧瓶置入190 $^{\circ}$ C的油浴中，氮气下搅拌，持续18小时。烧瓶冷却至室温，破碎并清洁以除去任何玻璃碎片。聚合物接着真空下在80 $^{\circ}$ C脱挥发成分72小时，以除去未反应的丙交酯。聚合物是琥珀色固体。

DSC测量实测熔融温度40.2 $^{\circ}$ C，比热24.3J/克。GPC测量确定数均分子量1784，重均分子量8805。 1 H NMR显示下列峰： δ 0.86三重峰(3H)，1.26多重峰(27H)，1.61多重峰(14H)，2.30多重峰(2H)，2.60多重峰(4H)，4.20多重峰(4H)，和5.20多重峰(5H)。

实施例5：聚单硬脂酰甘油酯-共-琥珀酸酯-共-己内酯的合成

在手套箱中，60克按实施例1的方法制备的聚单硬脂酰甘油酯-共-琥珀酸酯，40克 ϵ -己内酯和24.3 μ l辛酸亚锡转移入烘干的250ml单颈圆底烧瓶，该烧瓶配备不锈钢机械搅拌器和氮气保护装置。反应烧瓶置入190 $^{\circ}$ C的油浴中，氮气下搅拌，持续18小时。烧瓶冷却至室温，破碎并清洁以除去任何玻璃碎片。聚合物接着真空下在80 $^{\circ}$ C脱挥发成分72小时，以除去未反应的己内酯。聚合物是琥珀色固体。

DSC测量实测熔融温度41.1 $^{\circ}$ C，比热43.4J/克。GPC测量确定数均分子

量 2623, 重均分子量 20814。¹H NMR 显示下列峰: δ 0.86 三重峰(3H), 1.26 多重峰(27H), 1.35 多重峰(5H), 1.61 多重峰(12H), 2.30 多重峰(7H), 2.60 多重峰(4H), 4.20 多重峰(2H), 4.05 多重峰(5H), 4.10 多重峰(2H), 4.24 多重峰(1H), 和 5.25 多重峰(1H)。

5 实施例 6: 聚单油酰甘油酯-共-琥珀酸酯-共-己内酯-共-乙交酯的合成

在手套箱中, 60 克按实施例 2 的方法制备的聚单油酰甘油酯-共-琥珀酸酯, 19.85 克ε-己内酯, 20.15 克乙交酯和 24.3μl 辛酸亚锡转移入烘干的 250ml 单颈圆底烧瓶, 该烧瓶配备不锈钢机械搅拌器和氮气保护装置。反应烧瓶置入 190°C 的油浴中, 氮气下搅拌, 持续 18 小时。烧瓶冷却至室温, 破碎并清洁以除去
10 任何玻璃碎片。聚合物接着真空下在 80°C 脱挥发成分 72 小时, 以除去未反应的乙交酯和己内酯。聚合物是琥珀色粘稠液体。

GPC 测量确定数均分子量 2080, 重均分子量 8248。¹H NMR 显示下列峰:
15 δ 0.86 三重峰(3H), 1.26 多重峰(23H), 1.61 多重峰(8H), 2.00 多重峰(4H), 2.23 多重峰(1H), 2.40 多重峰(1H), 2.65 多重峰(1H), 2.75 多重峰(1H), 4.20 多重峰(8H), 4.70 多重峰(5H), 5.30 多重峰(3H)。