

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610171282.7

[51] Int. Cl.

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/82 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年7月22日

[11] 授权公告号 CN 100516110C

[22] 申请日 2006.12.28

[21] 申请号 200610171282.7

[30] 优先权

[32] 2005.12.30 [33] US [31] 60/754,641

[32] 2006.12.1 [33] US [31] 11/606,918

[73] 专利权人 财团法人工业技术研究院

地址 中国台湾新竹县

[72] 发明人 杨政典 陈瑞祥 谢孟佑 郑佩佩  
吴贵弘

[56] 参考文献

CN1267222A 2000.9.20

CN1521212A 2004.8.18

US6521431B1 2003.2.18

审查员 黄 姗

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴 巫肖南

权利要求书 3 页 说明书 24 页 附图 16 页

[54] 发明名称

脂肪族聚酯共聚物、包含其的可植入医疗装置及制造方法

[57] 摘要

本发明提供一种脂肪族聚酯共聚物、包含其的可植入医疗装置及其制造方法。本发明所述的脂肪族聚酯共聚物，为以下起始物的反应产物：第一聚酯、第二聚酯、以及偶合剂，其中第一聚酯及第二聚酯具有相同的重复单元但是具有不相同的重均分子量。根据本发明的优选实施例，该起始物还可包含催化剂。



1. 一种脂肪族聚酯共聚物，其为以下起始物的反应产物：

第一聚酯；

第二聚酯；以及

偶合剂，其包含具有 2 个或 2 个以上—N=C=O 官能团的脂肪族异氰酸酯；

其中第一聚酯及第二聚酯具有相同的重复单元但是具有不相同的重均分子量，第一及第二聚酯的重均分子量介于 150~50000 道尔顿之间，所述重复单元源自以下单体：己内酯、丁内酯、D,L-乳酸交酯、D-乳酸交酯、L-乳酸交酯、D,L-乳酸、D-乳酸、L-乳酸、乙交酯、甘醇酸、羟基己酸、羟基丁酸、戊内酯、羟基戊酸、苹果酸，或其共聚物。

2. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物，其中所述重复单元源自以下单体：己内酯、丁内酯、D,L-乳酸交酯、D-乳酸交酯、L-乳酸交酯、D,L-乳酸、D-乳酸、L-乳酸、乙交酯、甘醇酸、或其共聚物。

3. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物，其中第一及第二聚酯的重均分子量介于 200~30000 道尔顿之间。

4. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物，其中第一及第二聚酯的重均分子量介于 200~15000 道尔顿之间。

5. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物，其中所述脂肪族聚酯共聚物的生物可降解时间长短是可调整的。

6. 如权利要求 5 所述的脂肪族聚酯共聚物，其中调整第一及第二聚酯所占的重量比，会改变所述脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间长短。

7. 如权利要求 5 所述的脂肪族聚酯共聚物，其中改变第一及第二聚酯间的重均分子量差距，会改变所述脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间长短。

8. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物，其中第一聚酯及第二聚酯的重均分子量差距为 200 道尔顿以上。

9. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物，其中第一聚酯及第二聚酯的重均分子量差距为 500 道尔顿以上。

10. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述偶合剂包含二-1,4-环己基二异氰酸酯、六亚甲基二异氰酸酯、5-异氰酸基-1-(异氰酸基甲基)-1,3,3-三甲基环己烷、四甲基-间亚二甲苯基二异氰酸酯, 或其混合物。

11. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述偶合剂包含二-1,4-环己基二异氰酸酯。

12. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间为 1~36 月。

13. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间小于 36 月。

14. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间为 13~36 月。

15. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间为 1~12 月。

16. 如权利要求 1 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述起始物还包含催化剂。

17. 如权利要求 16 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述催化剂包含有机金属催化剂、胺催化剂或其混合物。

18. 如权利要求 17 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述有机金属催化剂包含二月桂酸二丁基锡、钛酸叔丁酯、二丁基锡、辛酸亚锡或其混合物。

19. 如权利要求 17 所述的脂肪族聚酯共聚物, 其中所述胺催化剂包含 N,N'-二甲基环己胺、1,1,3,3-四甲基胍、四甲基乙二胺、三乙二胺、二缩三丙二醇、N,N'-二甲基哌嗪、N,N,N',N'-四甲基-1,3-丁二胺、三甲基哌嗪、1,4-双(2-羟基丙基)-2-甲基哌嗪、N-羟基乙基哌嗪、1,3,5-三(二甲基氨基丙基)六氢-s-三嗪、二甲基苯甲胺、4-乙基吗啉、2,2-二吗啉基乙基醚、三乙基胺、2,2'-双(2-乙基-2-偶氮双环醚)、二偶氮双环辛烷、二甲基氨基丙胺、二乙基氨基乙胺, 或其混合物。

20. 一种脂肪族聚酯共聚物的制造方法, 包含:

将第一聚酯, 第二聚酯及偶合剂进行共聚合反应,

其中第一聚酯及第二聚酯由相同的寡聚物或低分子量聚合物所制备而来, 此外第一聚酯及第二聚酯具有不同的分子量, 第一及第二聚酯的重均分子量介于 150~50000 道尔顿之间, 具有源自以下单体的重复单元: 己内

酯、丁内酯、D,L-乳酸交酯、D-乳酸交酯、L-乳酸交酯、D,L-乳酸、D-乳酸、L-乳酸、乙交酯、甘醇酸、羟基己酸、羟基丁酸、戊内酯、羟基戊酸、苹果酸，或其共聚物；所述偶合剂包含具有2个或2个以上—N=C=O官能团的脂肪族异氰酸酯。

21. 如权利要求20所述的脂肪族聚酯共聚物的制造方法，其中所述共聚反应以本体聚合反应、溶液聚合反应、乳液聚合、分散聚合、悬浮聚合、或反应性挤出方式进行。

22. 如权利要求20所述的脂肪族聚酯共聚物的制造方法，其中所述共聚反应以本体聚合反应、溶液聚合反应、或反应性挤出方式进行。

23. 一种医疗植入装置，包含如权利要求1所述的脂肪族聚酯共聚物，所述脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间小于36个月。

24. 如权利要求23所述的医疗植入装置，其中所述植入装置用于神经、硬脑膜、韧带、肌腱、腹股沟疝、肩旋转袖、半月板、肌肉、骨骼、关节、脊髓、颅颜或颌面软硬组织的修复。

25. 如权利要求23所述的医疗植入装置，其中所述植入装置用于神经、脊髓、或硬脑膜修复。

26. 如权利要求23所述的医疗植入装置，其中所述植入装置为中空导管、多通道导管、薄膜、膜状卷绕物、板状或海绵状结构。

27. 如权利要求24所述的医疗植入装置，其中所述植入装置为实心及多孔洞性结构。

28. 如权利要求23所述的医疗植入装置，其中所述植入装置为具有多层结构的硬脑膜取代装置，该硬脑膜取代装置具有避免脑组织沾粘的平滑表面、及促进脑组织增殖的粗糙表面。

29. 如权利要求28所述的医疗植入装置，其中所述硬脑膜取代装置的厚度为0.01~5mm。

30. 如权利要求28所述的医疗植入装置，其中所述硬脑膜取代装置的粗糙面的峰谷值介于10 $\mu$ m~1000 $\mu$ m之间。

31. 如权利要求23所述的医疗植入装置，其中所述植入装置为神经修复装置。

32. 如权利要求31所述的医疗植入装置，其中所述神经修复装置为多孔洞中空管。

## 脂肪族聚酯共聚物、包含其的可植入医疗装置及制造方法

### 技术领域

本发明涉及一种生物可分解的材料，更具体地涉及一种由脂肪族聚酯共聚物所构成的生物可分解材料、及包含其的医疗植入装置。

### 背景技术

近年来随着聚合物研究技术成果日益增加，聚合物的应用不再局限于传统的塑料与合成树脂工业上，也应用于高科技产业，例如民生或生技产业。此外，具有特殊性质的聚合物材料对特定产业而言是不可或缺的，例如：具有生物可分解特性的聚合物(人工合成聚合物或是由人工合成聚合物与天然聚合物形成的共聚物)已广泛应用在生技医药领域，民生用途，与环境保护领域。

天然生物可分解聚合物包含多胜肽聚合物(例如：胶原蛋白及明胶)、多氨基酸聚合体(例如：多聚合麸酸及多离氨基酸聚合体)、及多醣体(例如：藻蛋白、甲壳素、几丁聚醣、透明质酸)。然而，天然生物可分解聚合物的机械特性普遍不佳，且非常不易大量生产。

近来人工合成聚合物已逐渐受到人们的注意。而人工合成的生物可分解聚合物常见的有：聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸-共-甘醇酸(PLGA)、聚乙烯醇(PVA)、聚羟基丁酸(PHB)、聚酸酐以及聚原酯 poly(ortho ester)等。前述人工合成聚合物绝大部份包含易水解的官能团(例如：脂基)，因此可通过水解反应逐渐分解。由于此特性，也加深了人工合成生物可分解性聚合物在民生或医学用途上的可应用性。

在医学应用中，对于一般外科手术，为了固定人体的软组织或硬组织，外科医生必须使用植入式固定装置或材料，且这些材料必须具有一定的机械强度和足够的抗分解时间。这些植入人体的装置或材料，在手术经过一段时间后，当人体的软组织及硬组织达到愈合状态时，如果所使用的植入固定装置或材料不具有生物可吸收性(biodegrade)时，则为了避免身体产生排斥，所使用的植入固定装置或材料必须在第二次手术时被移除。然而，

做第二次手术除了耗费医疗资源外，亦增加传染与并发症的危险，因此，具有生物可分解性的固定装置或材料被广泛地发展并使用于医学应用上。

Smith 等人在美国专利 4,080,318 公开了一种生物可分解聚己内酯氨基甲酸酯(polycaprolactone urethane)衍生物组成，该生物可分解聚己内酯氨基甲酸酯衍生物组成是利用聚己内酯多元醇(polycaprolactone polyol)、聚异氰酸酯(polyisocyanate)与多元羧酸(polycarboxylic acid)的酸酐(anhydride)所聚合而成的，在其分子结构中，聚己内酯多元醇的平均分子量为 290~6000，且聚己内酯多元醇(polycaprolactone polyol)的羟基数量为 15 到 600，以及其分子内最少包含有一个以上羧酸酐官能团(carboxylic anhydride group)。该聚己内酯氨基甲酸酯衍生物的结构可为交联态。

Bastioli 等人在美国专利 5,412,005 公开了一种生物可分解高分子包，其含有淀粉以及羟基酸(hydroxyacids)或其混合物，而其聚合物来自于乙烯化不饱和共聚单体，特别是乙烯-乙烯醇或是聚乙烯醇。

Neuenschwander 等人在美国专利 5,665,831 公开了一种生物可兼容性嵌段聚合物，其中包含有最少两个不同的  $\alpha,\omega$ -双羟基聚酯酸、3-羟基戊酸与乙二醇及/或  $\alpha,\omega$ -双羟基聚酯酸，再与二异氰酸酯、双酸卤化物或光器以线性缩核反应得之，此共聚物在动物体内或人体具有更佳生物吸收性。

Cohn 等人在美国专利 6,211,249 公开了一种聚酯本体共聚物，其利用二异氰酸酯(diisocyanate)耦合而成 AB 双嵌段，A 链段选自一个聚酯类单元单体，B 链为反应后含有聚亚烷基氧以及末端含有无反应性的基团，例如烷基芳香羟基或芳烷基等。该材料可应用于医学用途外科手术后的防沾粘。

Young Ha Kim 等人在美国专利 6,476,156 公开了一种生物可分解材质三元本体共聚物的制备方法，其中包含有聚乙二醇/聚乳酸或聚甘醇酸或聚己内酯/聚乙二醇，在合成的步骤中包括合成两端含有羟基的聚乳酸、聚甘醇酸或聚己内酯，再与聚乙二醇偶合。此材料具有很好的生物兼容性，并且可以广泛地应用于组织工程(tissue engineering)用材料或用于缓慢的药物释放等。

Kim 等人在美国专利 6,770,717 公开了一种生物分解性乳酸或甘醇酸或乳酸/甘醇酸与己内酸的多嵌段共聚物，此共聚物具有适当的降解性以及机械性，诸如：可挠曲性以及弹性。

Lee 等人在(journal of control release, vol. 73, 315-327, 2001)中披露，使

用聚乙二醇(polyethylene glycol)及聚己内酯(polycaprolacton), 利用六亚甲基二异氰酸当耦合剂, 聚合成 PEG/PCL 共聚物。

Cohn 等人在(Biomaterials, 26, p.2297-2305, 2005)中揭示, 利用开环聚合的 L-乳酸与 PCL 两端的 -OH 基进行开环反应, 然后在链增长为 PLA-PCL-PLA 的三元嵌段结构。该材料除了具有可挠曲性之外, 还通过调整使用不同聚合程度的 PLA 可调节三元本体共聚物的机械强度。

由于生物可分解性聚合物的降解周期与机械性质将是影响其使用程度的关键, 因此, 该材料的降解速率调控与机械性质仍需不断地精进与发展研究。

然而, 在上述相关文献中并无提及改变单一材料, 尤其是聚酯类材料的降解特性与机械性质。聚酯类材料种类繁多, 例如:聚己内酯(PCL)降解时间约为 3 年以上, 但由于其降解时间过长, 限制了其在许多医学用途上的应用。另外聚酯类材料中有些材料的刚性(stiffness)特性过高, 并不适合用于人体内植入式固定装置。因此本发明将通过选用相同分子组成但不同分子链长比例的聚酯进行聚合, 提供具有降解性的材料, 使该聚酯聚合物的降解时间可以调控, 具有足够的挠曲性与弹性。

### 发明内容

本发明的目的在于提供一种脂肪族聚酯共聚物, 其具有良好的机械特性及可调控的生物分解时间, 非常适用于生技医疗、民生、以及环保的相关应用中。

为了达到上述目的, 本发明所述的脂肪族聚酯共聚物为以下起始物的反应产物: 第一聚酯、第二聚酯、以及耦合剂, 其中第一聚酯及第二聚酯具有相同的重复单元但是具有不相同的重均分子量。根据本发明的优选实施例, 该起始物还可包含催化剂。

本发明的另一目的在于提供一种合成脂肪族聚酯共聚物的方法, 其步骤包含: 将第一聚酯、第二聚酯及耦合剂进行共聚合反应, 其中第一聚酯及第二聚酯由相同的寡聚物或低分子量聚合物所制备而来, 此外第一聚酯及第二聚酯具有不同的分子量。值得注意的是, 该共聚合反应可以本体聚合反应、溶液聚合反应、乳液聚合、分散聚合、悬浮聚合、或反应挤出方式进行。

本发明的又一目的在于提供一种医疗植入装置，其特点在于利用本发明所述的脂肪族聚酯共聚物所制成，亦可进一步利用本发明所述的脂肪族聚酯共聚物搭配一低分子量的寡聚物来制成，其中该植入装置可用于神经、硬脑膜、韧带、肌腱、腹股沟疝、肩旋转袖、半月板、肌肉、骨骼、关节、脊髓、颅颜或是颞面等软硬组织的修复，尤其是神经及硬脑膜修复。

以下通过多个实施例及比较实施例并结合附图，更进一步说明本发明的方法、特征及优点，但并非用来限制本发明的范围，本发明的范围应以所附权利要求书为准。

#### 附图说明

图 1 显示实施例 1 所得的脂肪族聚酯共聚物的  $^1\text{H-NMR}$  光谱图。

图 2 显示实施例 1 所得脂肪族聚酯共聚物的  $^{13}\text{C-NMR}$  光谱图。

图 3 显示实施例 1 所得脂肪族聚酯共聚物的 FT-IR 光谱图。

图 4 显示实施例 15 所述的体外加速降解测试，说明分子量改变量与时间的关系。

图 5a 显示实施例 16 所述的体内降解测试的示意图。

图 5b 显示实施例 16 所述的体内降解测试，说明分子量改变量与时间的关系。

图 6 显示实施例 1-6 所述的脂肪族聚酯共聚物及传统聚酯的抗张强度。

图 7 显示实施例 1-6 所述的脂肪族聚酯共聚物及传统聚酯(PCL)的拉伸能力。

图 8a 及 8b 显示实施 18 所述的老鼠神经修复实验的示意图。

图 9a 及 9b 分别显示图 8b 沿 A-A' 切线(手术后一个月)及图 8b 沿 B-B' 切线(手术后三个月)的剖面组织切片图。

图 10a 及 10b 显示实施 19 所述的兔子硬脑膜修复实验的示意图。

图 11a 显示实施例 19 所使用的硬脑膜取代物的照片。

图 11b 显示实施例 19 所使用的硬脑膜取代物的截面 SEM 图。

图 11c 及 11d 分别显示实施例 19 所使用的硬脑膜取代物的平滑面及粗糙面的 SEM 图。

图 12a 及 12b 分别显示，手术后一个月，实施例 19 所使用的硬脑膜取代物的平滑面及粗糙面的 SEM 图。

图 13 显示, 手术后一个月, 在硬脑膜取代物及其周围的组织切片图。

#### 附图标记说明

大鼠左侧~6;	大腿中间部位~8b;
大鼠~10;	兔子额头 10b;
坐骨神经~12;	神经残端~16;
中空多孔性脂肪族聚酯共聚物材料管~20;	
兔子~100;	硬脑膜取代物~102;
硬脑膜组织~104;	多孔性结构~110;
平滑表面~130;	粗糙表面~150;
单层细胞~201;	软脊髓膜~203;
宿主组织~207;	微血管~209。

#### 具体实施方式

生物可吸收性聚酯类材料降解过程中, 第一阶段为水分子进入非结晶区(amorphous region)针对酯键(ester bond)进行水解, 接下来水分子才会进入结晶区域(crystalline region)进行较缓慢的水解。多数聚酯材料具有结晶性质(例如: PCL 材料具有半结晶(semi crystalline)性质, 在过去文献中提及 PCL 的降解时间一般来说皆大于两年)。本发明利用脂肪族偶合剂(例如: H<sub>12</sub>MDI)将不同分子链长的聚酯聚合成共聚物, 其中所产生的氨基甲酸酯键(Urethane linkage)可降低原先材料的结晶程度, 而当聚酯材料结晶度降低后, 较容易使大量水分子进入材料的分子链进行水解, 因此该材料在动物体内的降解时间将会缩短, 达到调控材料降解时间的目的。

本发明提供新颖的生物可吸收性脂肪族聚酯共聚物, 该生物可吸收性脂肪族聚酯共聚物是在偶合剂存在下共聚合第一聚酯及第二聚酯而成的, 其中第一聚酯及第二聚酯具有相同的重复单元但是具有不相同的重均分子量。本发明所述的生物可吸收性脂肪族聚酯共聚物制备方便且利于大量生产。此外, 本发明所述的脂肪族聚酯共聚物亦具有良好的机械特性及可调控的生物分解时间, 其中该脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间, 可利用第一及第二聚酯间的重量或摩尔比率来调整。

第一及第二聚酯由具有相同重复单元的单体所聚合而成, 其差异仅在

第一及第二聚酯的分子量不同，值得注意的是第一及第二聚酯上的羟基官能团的数目不小于2。所述重复单元源自以下单体：己内酯(caprolactone)，丁内酯(butyrolactone)，D,L-乳酸交酯(D,L-lactide)，D-乳酸交酯(D-lactide)，L-乳酸交酯(L-lactide)，D,L-乳酸(D,L-lactic acid)，D-乳酸(D-lactic acid)，L-乳酸(L-lactic acid)，乙交酯(glycolide)，甘醇酸(glycolic acid)，羟基己酸(hydroxy hexanoic acid)，羟基丁酸(hydroxy butyric acid)，戊内酯(valerolactone)，羟基戊酸(hydroxy valeric acid)，苹果酸(malic acid)或其共聚物。当所使用的第一及第二聚酯具有的羟基数目为2时，所得的脂肪族聚酯共聚物为线性共聚物。此外，当所使用的第一及第二聚酯具有的羟基数目大于2时，所得的脂肪族聚酯共聚物为网络共聚物。

第一及第二聚酯的重均分子量介于150~50000道尔顿(Dalton)之间，优选介于200~30000道尔顿之间，更优选介于200~20000道尔顿之间。第一及第二聚酯的重量比例可介于9.5:0.5~0.5:9.5之间，优选介于8:2~2:8之间，更优选介于7:3~3:7之间。此外，所述生物可吸收性脂肪族聚酯共聚物的机械强度会随着具有较高分子量的聚酯成分重量比例增加而变大。

根据本发明的优选实施例，该脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间亦可利用第一及第二聚酯间的分子量差来调整，其中第一聚酯及第二聚酯的重均分子量差距可为200道尔顿以上，优选为500道尔顿以上。此外，该脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间可以根据第一聚酯及第二聚酯的重均分子量差距而在1~36月的范围内作调整。例如，可以将生物可分解周期调至1~12月以符合短期植入的需求，或是将该生物可分解周期调至13~36月以符合长期植入的需求。

本发明所述的偶合剂可包含具有2个或2个以上—N=C=O官能团的脂肪族异氰酸酯，其可与第一及第二聚酯的羟基反应，该偶合剂为环氧化物、酸酐、或异氰酸酯，可包含二-1,4-环己基二异氰酸酯(bis-1,4-cyclohexyl diisocyanate, H<sub>12</sub>MDI)，六亚甲基二异氰酸酯(diisocyanatohexane, HDI)，5-异氰酸基-1-(异氰酸基甲基)-1,3,3-三甲基环己烷(5-Isocyanato-1-(isocyanatomethyl)-1,3,3-trimethylcyclohexane, IPDI)，四甲基苯二甲基二异氰酸酯(tetramethyl-m-xylylene diisocyanate, TMXDI)或其混合物。

在本发明所述的实施方式中，该具有生物可吸收性的脂肪族聚酯共聚物进一步由第一聚酯、第二聚酯、偶合剂、及催化剂制备而成，其中该催

化剂包含有机金属催化剂、胺催化剂或其混合物,其中该有机金属催化剂包含二月桂酸二丁基锡(dibutyltin dilaurate),钛酸叔丁酯(tertbutyl titanate),二丁基锡(dibutyltin),辛酸亚锡(stannous octoate),或其混合物。该胺催化剂包含 N,N'-二甲基环己胺(N,N-Dimethylcyclohexylamine), 1,1,3,3-四甲基胍(1,1,3,3-tertamethylguanidine), 四甲基乙二胺(tetramethylethylenediamine), 三乙二胺(triethylene diamine), 二缩三丙二醇(tripropylene glycol), N,N'-二甲基哌嗪(N,N'-dimethylpiperazine), N,N,N',N'-四甲基-1,3-丁二胺(N,N,N',N'-tetramethyl-1,3-butanediamine), 三甲基哌嗪(trimethylpiperazine), 1,4-双(2-羟基丙基)-2-甲基哌嗪(1,4-bis(2-hydroxypropyl)-2-methylpiperazine), N-羟基乙基哌嗪(N-hydroxyethylpiperazine), 1,3,5-三(二甲基氨基丙基)六氢-s-三嗪(1,3,5-tris(dimethylaminopropyl)hexahydrotriazine), 二甲基苯甲胺(dimethylbenzylamine), 4-乙基吗啉(4-ethylmorpholine), 2,2-二吗啉基乙基醚(2,2-dimorpholinoethyl ether), 三乙基胺(triethylamine), 2,2'-双(2-乙基-2-偶氮双环醚)(2,2'-bis(2-ethyl-2-azobicycloether)), 二偶氮双环辛烷(diazobicyclooctane), 二甲基氨基丙胺(dimethylaminopropylamine), 二乙基氨基乙胺(diethylaminoethylamine)或其混合物。

制备该生物可吸收性脂肪族聚酯共聚物的方法是没有限制的,可以为本体聚合反应、溶液聚合反应、乳液聚合、分散聚合、悬浮聚合、或反应挤出法。

关于溶液聚合反应,首先将第一及第二聚酯(第一聚酯及第二聚酯具有相同的重复单元但是具有不相同的重均分子量)溶解于有机溶剂中。接着,将该偶合剂(及催化剂)加入上述混合物以进行共聚合反应(反应温度介于 $30^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ 之间,优选介于 $40^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ 之间。上述有机溶剂可为N,N-二甲基甲酰胺(N,N-dimethylformamide, DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(N,N-dimethylacetamide, DMAc)、二甲基亚砷(DMSO)、四氢呋喃(THF)、氯仿、二氯甲烷(DCM)、二氧二乙烯、苯或其混合物。关于本体聚合反应,其将第一及第二聚酯及偶合剂在其熔点以上的温度混合,接着将偶合剂(及催化剂)加入上述混合物,以进行共聚合反应。该反应温度可介于 $40^{\circ}\text{C}$ ~ $250^{\circ}\text{C}$ 之间,优选介于 $50^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ 之间。关于反应性挤出法,其将第一及第二聚酯及偶合剂混合(及催化剂),并投入双螺杆挤出机,螺杆温度设定介于 $50^{\circ}\text{C}$

~250°C之间, 优选介于 60°C~220°C之间。

本发明亦提供医疗用植入装置, 其包含所述生物可吸收性脂肪族聚酯共聚物, 其中该植入装置用于神经、硬脑膜、韧带、肌腱、腹股沟疝、肩旋转袖、半月板、肌肉、关节、脊髓、颅颜或是颞面等软硬组织的修复。此外, 该医疗用植入装置的形状可为中空导管、多通道导管、薄膜、膜状卷绕物、板状或是上述形态的海绵状(多孔性)结构。

关于神经修复, 一般来说, 神经系统损伤的原因可归纳成下列几种:

(1)外力或机械力伤害 (2)烧烫伤或化学物质的灼伤 (3)先天性的畸形 (4)肿瘤或癌症所造成。一般而言, 当神经束的神经构造受到急性(例如机械性的伤害)或是慢性(例如肿瘤的生长)伤害后, 神经纤维即开始发生一连串改变以及生理功能慢慢丧失。因此, 对于周边神经受伤的病人, 临床上最常用也较广泛采用的方法乃是对患者用显微手术的方式将受损或是断裂的神经束缝合。

但在此情形下, 患者需要切除自身较为不重要的一段神经(通常是腓神经, sural nerve)来修补受伤的部位, 因此会造成患者第二次的神经性伤害。由于病人自身所能够撷取来修补受伤处神经的长度有限, 造成了治疗时的瓶颈, 因此发展人工神经修复装置显得非常重要, 一个人工神经修复装置需要具备有以下特点: 1.支撑以及隔离措施, 提供断裂或病症部位两端的神经轴突再生空间, 同时提供神经轴突延伸贴附接口, 引导神经朝一定方向生长, 避免轴突纠结; 2.支撑以及隔离措施所使用的装置, 其必须是多孔性交互连通结构, 使营养及代谢物质能在神经再生修复用装置内外自由进出, 以利于神经组织的生理需求。3.神经再生修复用装置最好为生物可吸收性材料所制成, 且降解时间最佳介于数个月至一年, 如此, 可以减少生物可吸收性材料植入体内的异物反应机会。

本发明所述用于神经修复的医疗植入装置将本发明所述的脂肪族聚酯共聚物溶于有机溶剂(例如: N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二氧二乙烯、苯或其混合物)中, 以获得生物分解性聚酯共聚物溶液。接着, 将该生物分解性聚酯共聚物溶液涂布于表面或圆筒状模中, 然后利用凝固剂进行凝固成形。当移除该圆筒状模后, 即可得到中空且多孔性的脂肪族聚酯共聚物导管, 作为所述用于神经修复的医疗植入装置。

所述导管管壁的厚度可介于 0.05~1.5mm 之间。而凝固剂可以是水或是包含水的有机溶剂，其中水与有机溶剂的重量比为 1:3~20:1，而该有机溶剂可为胺类、酮、醇、或其混合物，优选为酮类及醇类、例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、丙酮、甲乙酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇及丁醇。

在本发明一些实施例中，具有低分子量的寡聚物亦可与本发明所述的脂肪族聚酯共聚物一起制备成该生物分解性聚酯共聚物溶液以形成医疗植入装置。适合的低分子量寡聚物可为聚己内脂三元醇 (PCLTL)、聚己内脂二元醇(PCLDL)、聚己内酯多元醇(PCL)、聚乳酸(PLA)、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚丁醚二醇(PTMG)或其混合物。

该用于神经修复的医疗植入装置的孔隙比及孔洞尺寸可利用改变寡聚物的种类、分子量、及其与聚酯共聚物的重量比来调整。该寡聚物的分子量介于 200~4000 之间。而该寡聚物与该聚酯共聚物的重量比介于 1:20~1:1 之间，优选介于 1:10~2:3 之间。此外，本发明所述的中空且多孔性的脂肪族聚酯共聚物导管的孔洞可互相相连且贯通。该相连且贯通的孔洞可以提供较佳的微环境，使细胞所需的营养及代谢物质能在神经再生修复用装置内外自由进出，以利于神经组织的生理需求。

本发明所述的用于神经修复的医疗植入装置可引导神经突轴延着一特定的方向生长，并避免神经纠缠。由于该用于神经修复的医疗植入装置的材质为本发明所述的脂肪族聚酯共聚物，该用于神经修复的医疗植入装置的生物可分解周期可视需要调整为 3~12 月，以避免神经压挤及异物反应。

硬脑膜组织(duralike tissue)缺损原因大多为(1)外力或机械力伤害或其清创手术后造成的缺损 (2)肿瘤或癌症病变发生时切除手术后造成的缺损。一般而言，硬脑膜缺损会造成脑脊髓液外漏、癫痫以及组织沾粘等并发症，临床上会施以硬脑膜取代物(dural substitutes)，将硬脑膜作修补，以防止上述并发症产生。而一个人工脑膜取代物修复装置需要具备有以下特点：1. 隔离材料/装置，最好为多层结构，其中，贴近脑组织或神经组织的面最好为平滑表面，可防止脑组织或神经组织的沾粘现象；而上端靠近颅骨面最好为粗糙表面，可帮助硬脑膜组织(例如:纤维组织(fibrous tissue))贴附与增生。2. 隔离材料/装置，修补缺损部位时，可防止脑脊髓液外漏(Cerebrospinal fluid(CSF) leakage)。3. 隔离材料/装置，最好为多孔性交互连通结构，使营

养及代谢物质能在装置内外自由进出，以利于组织的生理需求。且装置最好为生物可吸收性材料所制成，这可以减少体内异物反应机会以及避免二次手术造成的伤害。

根据本发明一优选实施例，本发明提供一种由本发明所述的脂肪族聚酯共聚物所构成的用于硬脑膜修复的硬脑膜取代物及其制造方法。

本发明所提供的脂肪族聚酯共聚物硬脑膜取代物的制造方法包含以下步骤。首先，将脂肪族聚酯共聚物与低分子量寡聚物溶于有机溶剂内，形成生物吸收性脂肪族聚酯高分子溶液。然后，将该生物吸收性脂肪族聚酯高分子溶液涂布于模具表面，该模具表面具有凹凸或粗糙表面结构，而该凹凸或粗糙表面的高度介于 $10\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$ 之间，最优选介于 $20\mu\text{m}\sim 500\mu\text{m}$ 之间，接下来将生物吸收性脂肪族聚酯高分子溶液倒入上述具有凹凸或粗糙表面的容器中，使此生物吸收性高分子溶液具有固定形状，例如，厚度约 $0.01\text{ mm}$ 至 $5\text{ mm}$ 的薄膜，最优选为 $0.1\text{ mm}$ 至 $3\text{ mm}$ 的薄膜。然后，再将涂有生物吸收性脂肪族聚酯高分子溶液的模具或内盛生物吸收性脂肪族聚酯高分子溶液的容器置入凝固液(coagulant)中与凝固液接触，以凝固形成多层结构的多孔性硬膜取代物。该多孔性硬膜取代物的孔隙比及孔洞尺寸可利用改变寡聚物的种类、分子量、及其与聚酯共聚物的重量比来调整。适合的低分子量寡聚物可为聚己内脂三元醇(PCLTL)、聚己内脂二元醇(PCLDL)、聚己内酯多元醇(PCL)、聚乳酸(PLA)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚丁醚二醇(PTMG)或其混合物。该寡聚物的分子量介于 $200\sim 4000$ 之间。而寡聚物与聚酯共聚物的重量比介于 $1:20\sim 1:1$ 之间，优选介于 $1:10\sim 2:3$ 之间。所使用的有机溶剂例如可为： $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺、 $\text{N,N}$ -二甲基乙酰胺、二甲基亚砷(DMSO)、四氢呋喃(THF)、氯仿、二氯甲烷(DCM)、二氧二乙烯、苯或其混合物)。

值得注意的是，调整适当的凝固液可制备出上表面具有较少或较小孔洞的多孔性硬膜取代物，以形成平滑的上表面。依据本发明，该凝固剂可以是水或是包含水的有机溶剂，其中水与有机溶剂的重量比为 $1:3\sim 20:1$ ，而该有机溶剂可为胺类、酮、醇、或是其混合物，优选为酮类及醇类，例如 $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺、 $\text{N,N}$ -二甲基乙酰胺、丙酮、甲乙酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇及丁醇。

具体而言，本发明的多层结构的多孔性人工脑膜取代物可以为生物吸

收性高分子材料所制成，优选为本发明的脂肪族聚酯共聚物所制成。

本发明中多层结构的多孔性人工脑膜取代物设计为：

(a) 多层结构：上层--贴近脑组织或神经组织的面为平滑表面，如此可防止脑组织或神经组织与材料之间接触摩擦造成沾粘现象；中间--该部位最好为多孔性结构，如此，可让宿主组织(host tissue)逐渐取代植入的生物可吸收性人工脑膜取代物(例如：导引硬脑膜组织生长与修复)；上层--靠近颅骨的面最好为粗糙表面，可帮助硬脑膜组织(例如：(纤维组织 fibrous tissue)贴附与增生。

(b) 具有较佳弹性体特性的材质：临床医师修补缺损部位时，缝合人工脑膜取代物以及原有硬脑膜组织时，缝线穿过脂肪族聚酯共聚物所制成的人工脑膜取代物时，因本发明脂肪族聚酯共聚物材料由于含有氨基甲酸酯键结，因此具有较佳的弹性体特性，在缝线穿越脂肪族聚酯共聚物材料所制成的人工脑膜取代物时可自行产生紧缩作用，可防止脑脊髓液经由缝线穿越所产生的缝隙造成外漏。

(c) 生物可吸收性及多孔性结构：脂肪族聚酯共聚物所制成的人工脑膜取代物/装置，上中层(接近头骨与中间层部位)为多孔性交互连通结构，如此，可使营养及代谢物质能在装置内外自由进出，以利于硬脑膜组织生长的需求。且该装置最好为生物可吸收性材料所制成，降解时间最佳低于 12 个月，如此，可以减少体内异物反应机会以及避免二次手术造成的伤害。

除了上述所说的应用外，本发明所述的脂肪族聚酯共聚物亦可作为环保塑料袋或是其它商品，以取代生物无法分解的塑料材料。

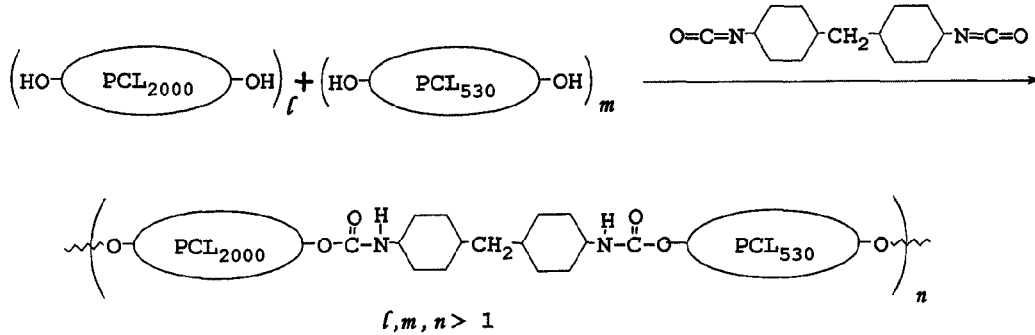
以下特列举数个实施例，并结合附图，用以说明本发明，以期使本发明能更为清楚：

### 脂肪族聚酯共聚物的制备

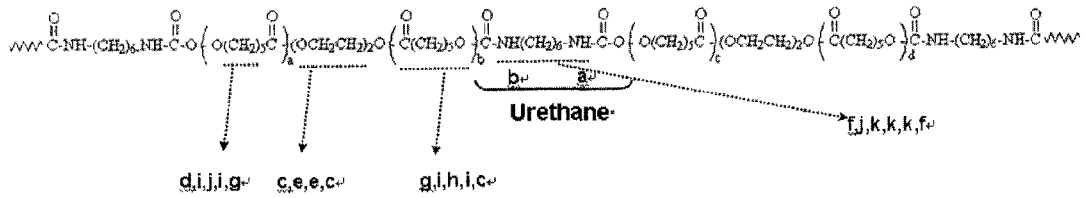
#### 实施例 1

首先取平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)75 克放入圆底瓶中，并使其完全溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺中。接着，加入 22.18 克 H<sub>12</sub>MDI 作为偶合剂以及 60mg 二月桂酸二丁基锡(DBTDL)作为催化剂，在 60°C 下搅拌完毕后，以 2ml/min 的速度将平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)25 克(溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂

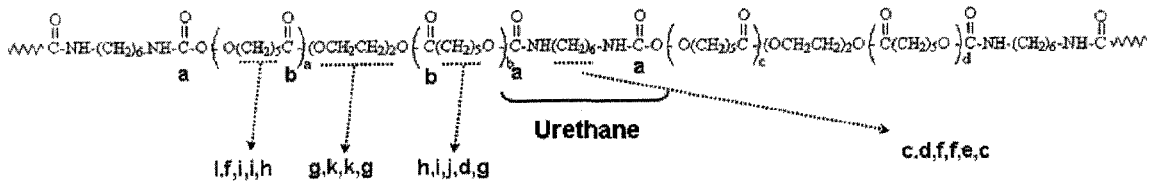
粘度的变化，并分别补入适量 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL，反应时间为八小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 31.93 克、234 克及 0.4 克，反应完全后，再加入 0.3 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯，并中止反应。上述反应流程如下图所示。



接着，取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板，以 80 °C 烘 3 小时以去除 DMAc，得到产物，将其粉碎，并花 24 小时以索氏萃取器利用乙醚进行萃取。此聚酯共聚物的结构鉴定光谱(<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、FT-IR)分别如图 1、2、3 所示。图 1 中 c、d、e、g、h、i 及 j 各峰表示己内酯的-CH<sub>2</sub>-的氢信号，而 a、b 等高峰则表示氨基甲酸酯键结(Urethane linkage)的-NH-的氢信号，如下所示：



请参照图 2，c、d、e、f 等高峰为 H<sub>12</sub>MDI (偶合剂)的碳信号，而 a、b 等峰表示羰基的碳信号，d、f、g、h、i、j、k 及 l 等高峰表示己内酯的碳信号，而 DMSO 高峰表示作为测量溶剂的二甲基亚(DMSO)的碳信号。



请参照图 3，高峰 1, 2, 3, 4, 5 及 6 显示实施例 1 所述的脂肪族聚酯共聚物的 FT-IR 信号。

此外，实施例 1 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw)，多分散指数(polydispersity index, PDI)，玻璃转化温度(glass transition temperature, Tg)，熔点 (Tm)，及结晶度(crystallinity)亦被测量，其结果如表 1 所示。

表 1

成份	Mw	PDI	Tg	Tm	结晶度
PCL <sub>2000</sub> :PCL <sub>530</sub> =75:25 (以重量计)	81,377	2.4	-29.7°C		非结晶

结晶度用以下公式换算出来:

$$C = \Delta H / (w_{\text{PCL}} \times \Delta H_{\text{ref}})$$

C: 结晶度

w<sub>PCL</sub>: 聚己内酯(PCL)在共聚物的重量分率

$\Delta H_{\text{ref}}$ : 136.1J/g, 结晶的聚己内酯(PCL)溶解所需的焓

### 实施例 2

首先取平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)50 克放入圆底瓶中, 并使其完全溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺。接着, 加入 31.28 克 H<sub>12</sub>MDI 作为偶合剂以及 60mg 二月桂酸二丁基锡(DBTDL)作为催化剂, 在 60°C 下搅拌完毕后, 以 2ml/min 的速度将平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)50 克(溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂粘度变化, 并分别补入适量的 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL, 反应时间为八小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 38.16 克、234 克及 0.4 克, 反应完全后, 再加入 0.1 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯, 并中止反应。

接着, 取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板, 以 80 °C 烘 3 小时以去除 DMAc, 得到产物, 将其粉碎, 并花 24 小时以索氏萃取器利用乙醚进行萃取。实施例 2 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw), 多分散指数(PDI), 玻璃转化温度(Tg), 熔点(Tm)及结晶度亦被测量, 其结果如表 2 所示。

表 2

成份	Mw	PDI	Tg	Tm	结晶度
PCL <sub>2000</sub> :PCL <sub>530</sub> =50:50 (以重量计)	96,598	2.5	-39.5°C		非结晶

### 实施例 3

首先取平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)25 克放入圆底瓶中, 并使其完全溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺。接着, 加入 40.35 克 H<sub>12</sub>MDI 作为偶合剂以及 60 毫克二月桂酸二丁基锡(DBTDL)作为催化剂, 在 60°C 下搅拌完毕后, 以 2ml/min 的速度将平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)75 克(溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂粘度变化, 并分别补入适量的 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL, 反应时间为八小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 45.19 克、234 克及 0.4 克, 反应完全后, 再加入 0.2 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯, 并中止反应。

接着, 取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板, 以 80 °C 烘 3 小时以去除 DMAc, 得到产物, 将其粉碎, 并花 24 小时以索氏萃取器利用乙醚进行萃取。实施例 3 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw), 多分散指数(PDI), 玻璃转化温度(Tg), 熔点(Tm)及结晶度亦被测量, 其结果如表 3 所示。

表 3

成份	Mw	PDI	Tg	Tm	结晶度
PCL <sub>2000</sub> :PCL <sub>530</sub> =25:75 (以重量计)	85,157	2.1	-27.3 °C		非结晶

#### 实施例 4

首先取平均分子量为 10000 的聚己内酯(PCL10000)75 克放入圆底瓶中, 并使其完全溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺。接着, 加入 14.32 克 H<sub>12</sub>MDI 作为偶合剂以及 60 毫克二月桂酸二丁基锡(DBTDL)作为催化剂, 在 60°C 下搅拌完毕后, 以 2ml/min 的速度将平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)25 克(溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂粘度变化, 并分别补入适量的 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL, 反应时间为八小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 18.62 克、234 克及 0.4 克, 反应完全后, 再加入 0.2 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯, 并中止反应。

接着, 取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板, 以 80 °C 烘 3 小时以去除 DMAc, 得到产物, 将其粉碎, 并花 24 小时以索氏萃取

器利用乙醚进行萃取。实施例 4 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量 (Mw)，多分散指数(PDI)，玻璃转化温度(Tg)，熔点(Tm)结晶度亦被测量，其结果如表 4 所示。

表 4

成份	Mw	PDI	Tg	Tm	结晶度
PCL <sub>10000</sub> :PCL <sub>530</sub> =75:25 (以重量计)	111,523	2.6	-60.3°C	60.2°C	44.8%

#### 实施例 5

首先取平均分子量为 10000 的聚己内酯(PCL10000)100 克放入圆底瓶中，并使其完全溶于 117 克 N,N-二甲基乙酰胺。接着，加入 62.62 克 H<sub>12</sub>MDI 作为偶合剂以及 60 毫克二月桂酸二丁基锡(DBTDL)作为催化剂，在 60°C 下搅拌完毕后，以 2ml/min 的速度将平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)100 克(溶于 117 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂粘度变化，并分别补入适量的 H<sub>12</sub>MDI, DMAc、及 DBTDL，反应时间为八小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 67.62 克、468 克及 0.8 克，反应完全后，再加入 0.2 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯，并中止反应。

接着，取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板，以 80 °C 烘 3 小时以去除 DMAc，得到产物，将其粉碎，并花 24 小时以索氏萃取器利用乙醚进行萃取。实施例 5 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量 (Mw)，多分散指数(PDI)，玻璃转化温度(Tg)，熔点 (Tm)，及结晶度亦被测量，其结果如表 5 所示。

表 5

成份	Mw	PDI	Tg	Tm	结晶度
PCL <sub>10000</sub> :PCL <sub>530</sub> =50:50 (以重量计)	84,320	2.4	-55.9°C	37.8°C	17.7%

#### 实施例 6

首先取平均分子量为 10000 的聚己内酯(PCL10000)25 克放入圆底瓶中，并使其完全溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺。接着，加入 37.73 克 H<sub>12</sub>MDI

作为偶合剂以及 60 毫克二月桂酸二丁基锡(DBTDL)作为催化剂, 在 60°C 下搅拌完毕后, 以 2ml/min 的速度将平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)75 克(溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂粘度变化, 并分别补入适量的 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL, 反应时间为八小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 49.8 克、234 克及 0.4 克, 反应完全后, 再加入 0.3 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯, 并中止反应。

接着, 取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板, 以 80°C 烘 3 小时以去除 DMAc, 得到产物, 将其粉碎, 并花 24 小时以索氏萃取器利用乙醚进行萃取。实施例 6 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw), 多分散指数(PDI), 玻璃转化温度(Tg), 熔点 (Tm)及结晶度亦被测量, 其结果如表 6 所示。

表 6

成份	Mw	PDI	Tg	Tm	结晶度
PCL <sub>10000</sub> :PCL <sub>530</sub> =25:75 (以重量计)	88,764	2.4	-19.0°C		非结晶

#### 实施例 7

首先取平均分子量为 10000 的聚己内酯(PCL10000)80 克放入圆底瓶中, 并使其完全溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺。接着, 加入 4.72 克 H<sub>12</sub>MDI 作为偶合剂以及 60 毫克 二月桂酸二丁基锡(DBTDL)作为催化剂, 在 60°C 下搅拌完毕后, 以 2ml/min 的速度将平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)20 克(溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂粘度变化, 并分别补入适量的 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL, 反应时间为八小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 7.31 克、234 克及 0.4 克, 反应完全后, 再加入 0.2 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯, 并中止反应。

接着, 取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板, 以 80°C 烘 3 小时以去除 DMAc, 得到产物, 将其粉碎, 并花 24 小时以索氏萃取器利用乙醚进行萃取。实施例 7 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw), 多分散指数(PDI), 玻璃转化温度(Tg), 熔点 (Tm)及结晶度亦被测量,

其结果如表 7 所示。

表 7

成份	Mw	PDI	Tg	Tm	结晶度
PCL <sub>10000</sub> :PCL <sub>2000</sub> =80:20 (以重量计)	984,567	1.65	-49.9°C	58.6°C	31.3%

### 实施例 8

首先取平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)25 克放入圆底瓶中, 并使其完全溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺。接着, 加入 40.35 克 H<sub>12</sub>MDI 作为偶合剂以及 1 克三乙二胺作为催化剂, 在 85°C 下搅拌完毕后, 以 2ml/min 的速度将平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)75 克(溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂粘度变化, 并分别补入适量的 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 TEDA, 反应时间为 48 小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 45.19 克、234 克及 6 克, 反应完全后, 再加入 0.3 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯, 并中止反应。

接着, 取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板, 以 80 °C 烘 3 小时以去除 DMAc, 得到产物, 将其粉碎, 并花 24 小时以索氏萃取器利用乙醚进行萃取。实施例 8 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量 (Mw), 多分散指数(PDI)亦被测量, 其结果如表 8 所示。

表 8

成份	Mw	PDI
PCL <sub>2000</sub> :PCL <sub>530</sub> =25:75 (以重量计)	103,471	2.1

### 实施例 9

首先取平均分子量为 10000 的聚己内酯(PCL10000)25 克放入圆底瓶中, 并使其完全溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺。接着, 加入 37.73 克 H<sub>12</sub>MDI 作为偶合剂以及 1 克三乙二胺作为催化剂, 在 80°C 下搅拌完毕后, 以 2ml/min 的速度将平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)75 克(溶于 58.5 克 N,N-二甲基乙酰胺)滴入圆底瓶中。在聚合反应中观察树脂粘度变化, 并分别补入适量的 H<sub>12</sub>MDI、DMAc、及 TEDA, 反应时间为 48 小时。最后 H<sub>12</sub>MDI、

DMAc 及 DBTDL 添加的总量分别为 49.8 克、234 克及 6 克，反应完全后，再加入 0.1 克二丁胺以消耗残余的异氰酸酯，并中止反应。

接着，取反应完成的树脂(调配固态份=20%)涂布于玻璃基板，以 80 °C 烘 3 小时以去除 DMAc，得到产物，将其粉碎，并花 24 小时以索氏萃取器利用乙醚进行萃取。实施例 9 所述的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量 (Mw)，多分散指数(PDI)亦被测量，其结果如表 9 所示。

表 9

成份	Mw	PDI
PCL <sub>10000</sub> :PCL <sub>530</sub> =25:75 (以重量计)	195,500	1.9

#### 实施例 10

取平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)25 克及平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)75 克放入反应瓶中并在 100 °C 下持续搅拌。接着，加入 31.93 克 H<sub>12</sub>MDI 及 0.1 克 DBTDL。在搅拌速度 30rpm 下搅拌 15 分钟，使所得的产物置于烘箱中在 90 °C 下烘 8 小时。最后测量所得的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw)，多分散指数(PDI)，如表 10 所示。

表 10

成份	Mw	PDI
PCL <sub>2000</sub> :PCL <sub>530</sub> =75:25 (以重量计)	184,233	1.85

#### 实施例 11

取平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)50 克及平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)50 克放入反应瓶中并在 100 °C 下持续搅拌。接着，加入 38.16 克 H<sub>12</sub>MDI 及 0.1 克 DBTDL。在搅拌速度 300rpm 下搅拌 5 分钟，使所得的产物置于烘箱中在 80 °C 下烘 6 小时。最后测量所得的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw)，多分散指数(PDI)，如表 11 所示。

表 11

成份	Mw	PDI
PCL <sub>2000</sub> :PCL <sub>530</sub> =50:50 (以重量计)	191,735	1.81

### 实施例 12

取平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)75 克及平均分子量为 530 的聚己内酯(PCL530)75 克放入反应瓶中并在 100°C 下持续搅拌。接着，加入 43.58 克 H<sub>12</sub>MDI 及 0.1 克 DBTDL。在搅拌速度 30rpm 下搅拌 15 分钟，使所得的产物置于烘箱中在 90°C 下烘 8 小时。最后测量所得的脂肪族聚酯共聚物其重均分子量(Mw)，多分散指数(PDI)，如表 12 所示。

表 12

成份	Mw	PDI
PCL <sub>2000</sub> :PCL <sub>530</sub> =25:75 (以重量计)	36,715	2.12

### 实施例 13

#### 短链的 L-乳酸交酯二醇 (A)的制备

取 100g L-乳酸交酯置于圆底瓶中，并加热至 110 °C 完全溶解。接着，加入 2.87 克乙二醇(EG)及 1.5 克(0.5mol%)辛酸亚锡(作为催化剂)，其中该 L-乳酸交酯及乙二醇的摩尔比为 15:1。在加热至 140°C，持续 6 小时后，将所得的产物溶于二氯甲烷，并且在乙醚中沉淀。烘干后，获得 L-乳酸交酯二醇(A)。最后，测量其重均分子量(Mw)，多分散指数(PDI)，如表 13 所示。

#### 长链的 L-乳酸交酯二醇(B)的制备

取 100g 的 L-乳酸交酯(L-lactide)置于圆底瓶中，并加热至 110 °C 完全溶解。接着，加入 2.15 克乙二醇(EG)及 48 克(0.5mol%)辛酸亚锡(作为催化剂)，其中该 L-乳酸交酯及乙二醇的摩尔比为 20:1。在加热至 140°C，持续 6 小时后，将所得的产物溶于二氯甲烷，并且在乙醚中沉淀。烘干后，获得 L-乳酸交酯二醇(B)。最后，测量其重均分子量(Mw)，多分散指数(PDI)，如表 13 所示。

表 13

产物	成份	Mw	PDI
短链的 L-乳酸交酯二 醇(A)	乳酸交酯:EG= 15:1 (摩尔比)	3,781	1.15
长链的 L-乳酸交酯二 醇(B)	乳酸交酯:EG= 20:1 (摩尔比)	4,569	1.17

以 L-乳酸交酯为重复单元的脂肪族聚酯共聚物的制备

将 50 克分子量为 3,781 的 L-乳酸交酯二醇(A) (PLA3781)及 50 克分子量为 4,569 的 L-乳酸交酯二醇(B) (PLA4,569)置于反应瓶中并在 190°C 搅拌。接着,加入 6.63 克 H<sub>12</sub>MDI 及 1 克 DBTDL 于反应瓶中。在搅拌速度 50rpm 下搅拌 5 分钟后,使所得的产物置于烘箱中在 120°C 下烘 6 小时。最后测量所得的脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw),多分散指数(PDI),如表 14 所示。

表 14

成份	Mw	PDI
PLA <sub>3781</sub> :PLA <sub>4569</sub> =50:50 (以重量计)	26,585	2.35

#### 实施例 14

取平均分子量为 2000 的聚己内酯(PCL2000)200 克及平均分子量为 10000 的聚己内酯(PCL10000)200 克放入反应瓶中并在 100°C 下持续搅拌。接着,加入 47.16 克 H<sub>12</sub>MDI 及 0.6 克 DBTDL。将上述混合物进行反应挤出聚合。聚合用反应挤出机选用同向双螺杆挤出机, L/D 值为 48。设定反应条件为: (a)螺杆转速设为 30rpm, (b)螺杆温度设定介于 150°C~180°C, 模头温度设于 60°C。 (c)进料和补进料速度为 50ml/min。最后,测量所得脂肪族聚酯共聚物的重均分子量(Mw),多分散指数(PDI),如表 15 所示。

表 15

成份	Mw	PDI
PCL <sub>2000</sub> :PCL <sub>10000</sub> =50:50 (以重量计)	68,697	2.34

#### 实施例 15

对本发明实施例 1-6 所得的脂肪族聚酯共聚物及商品 PCL 原料(平均分子量 80000, 由 Aldrich Co., Ltd 制造出售)进行体外加速降解测试, 测试方法如下。

将本发明实施例 1-6 所得的脂肪族聚酯共聚物及商品 PCL 原料制成厚度为 0.2mm 的 20×20mm 试片。接着, 配制磷酸缓冲液(phosphate buffer saline), 并调整其 pH=7.4。接着将上述试片分别置入具有 15ml 的磷酸缓冲液的容器里, 将其置入 50±1°C 的烘箱, 并以 20rpm 的速度震荡, 并每隔一周取样分析材料的平均分子量变化, 其结果请参照图 4。由图可知, 本发明可利用第一聚酯及第二聚酯分子量及重量比例的差异来调控可分解时间。

#### 实施例 16

本发明所述的脂肪族聚酯共聚物的体内降解测试的测试方法如下。请参照图 5a 所示的大鼠模式肌肉植入试验, 使用品种为由 Sprague Dawley 农场所提供的大鼠(8-9 周龄)。将实施例 2 及实施例 5 所得的脂肪族聚酯共聚物制成厚度为 0.5mm 的 12×5mm 试片。大鼠左侧 6 为控制组, 不做任何处理; 大鼠右侧 5 为实验组, 植入实施例 2 及实施例 5 的试片于大鼠腿部肌肉层(n=4), 动物牺牲时间分别为 1、3、6 及 9 个月, 牺牲后将植入物质(实施例 2 及实施例 5 的试片)取出, 分析植入物质的分子量, 其结果如图 5b 所示。

#### 实施例 17

对本发明实施例 1-6 所得的脂肪族聚酯共聚物及商品 PCL 原料(平均分子量 80000, 由 Aldrich Co., Ltd 制造出售)进行材料机械性质测试, 方法如下。取用实施例 1-6 所得的脂肪族聚酯共聚物及商品 PCL 原料, 测试前于 25±1°C, 50%相对湿度环境下静置 48 小时。接着, 使用万能材料试验机(Universal Material Testing Machine), 型号:Instron 4467, 进行测试。依据 ASTM D638 标准规范, 将样品裁切成哑铃形, 并使用 500 N Load Cell, 以拉伸速度:150 mm/min 进行测试, 结果如图 6 及 7 所示。

用于神经修复的医疗植入装置的制备

### 实施例 18

取实施例 5 所得的脂肪族聚酯共聚物 20 克及 20 克分子量为 300 的聚乙二醇(PEG300)溶于 60 克 DMAc 中,以形成均匀的聚合物溶液。接着,将该聚合物溶液倒入圆筒状涂布器内,此圆筒状涂布器具有直径为 2.2m 的中心圆孔。接着,将外径为 1.5mm 的圆棒通过该筒状涂布器,使圆棒表面涂布一层厚度约为 0.35mm 的聚合物溶液。

接着,将该表面涂布聚合物溶液的圆棒置于凝固液中(在此,该凝固液为水),在该凝固液中,聚合物溶液逐渐凝固形成多孔性脂肪族聚酯共聚物材料管。接着,将多孔性脂肪族聚酯共聚物材料管抽离圆棒,在将该中空多孔性脂肪族聚酯共聚物材料管置于乙醇水溶液中清洗(乙醇:水=1:1),最后再用清水清洗,得到中空多孔性脂肪族聚酯共聚物材料管。接着,以 SEM 观察其结构,其内外的孔洞互相交连。且由于本发明所得的脂肪族聚酯共聚物具有生物可吸收性,因此可以作为用于神经修复的医疗植入装置。

请参照图 8a 及 8b,成年大鼠 10 (200~250 克)由 Sprague Dawley 农场所提供,由腹腔注射 400mg/kg 的麻醉剂。麻醉后剃除其大腿部份体毛,并以碘消毒皮肤,以手术刀片画开大腿中间部位 8b 的皮肤与肌肉层,并以开创器固定伤口,露出坐骨神经 12,以剪力截断八毫米的坐骨神经 12,截断后因神经回缩而造成 10 毫米的间隔,将 10 毫米的上述中空多孔性脂肪族聚酯共聚物材料管 20 置于神经残端 16 间,并以 9-0 号缝线将二神经残端 16 缝入该中空多孔性脂肪族聚酯共聚物材料管的二端。植入手术完成后,移除该开创器,并仔细缝合肌肉及皮肤,并返回于饲养笼内。

手术后一个月(n=3)及三个月(n=4)后,将试验动物以 4%三聚甲醛灌注,接着,将中空多孔性脂肪族聚酯共聚物材料管及神经一并取出,并置于 5%戊二醛中固定,固定的组织以树脂包覆。接着,将组织切片以甲苯胺蓝染色并以光学显微镜观察神经再生情形。

该再生的神经组织位于中空脂肪族聚酯共聚物导管中 20 处,可通过对该中空脂肪族聚酯共聚物导管中 20 的切面来观察神经再生情形,请参照图 9a 及 9b,其分别显示沿 A-A'切线(手术后一个月)及沿 B-B'切线(手术后三个月)的剖面组织切片。A-A'切线在距该中空脂肪族聚酯共聚物导管中 20 一端的 3mm 处,由图可知,老鼠的坐骨神经确实有修复及再生。

用于硬脑膜修复的医疗植入装置的制备

### 实施例 19

取实施例 5 所得的脂肪族聚酯共聚物 20 克, 及 20 克分子量为 300 的聚乙二醇(PEG300)加入 60 克 DMAc 有机溶剂内, 搅拌均匀形成溶液。接着将溶液涂布于具有凹凸表面的平板状模具表面, 涂布的厚度约为 2 mm。接着将表面覆盖聚酯共聚物溶液的平板状模具(具有凹凸表面)置入 25°C±2°C 的凝固液中(凝固液组成为溶液), 以凝固成形成具有多层结构的多孔性脂肪族聚酯共聚物薄膜材料。接着将形成的多孔性脂肪族聚酯共聚物薄膜置入含 40 wt% 丙酮的清洗液中浸泡清洗 2 小时, 最后再使用洁净的水浸泡清洗 6 小时, 干燥后得到多孔性脂肪族聚酯共聚物薄膜材料。

将该多孔性脂肪族聚酯共聚物薄膜材料制作成尺寸为 15×12mm 硬脑膜取代物。提供纽西兰白兔(2-3 kg)来测试该硬脑膜取代物的效能。首先, 将兔子施以盐酸氯胺酮(Ketamine hydrochloride)(50 mg/Kg)及甲苯噻嗪(Xylazine)(2%, 1 ml/Kg)注射。接着, 对其施以顶额叶颅骨切开术, 请参照图 10a, 割去该兔子 100 的硬脑膜(尺寸 12×10mm<sup>2</sup>)。请参照图 10b, 其显示图 10a 兔子额头 10b 部份的放大图, 在实验组中, 将该矩形的硬脑膜取代物 102 缝合于缺口外围的硬脑膜组织 104(使用 No. 7-0 号缝合线)处。在对照组中, 硬脑膜缺口处直接使用 7-0 号缝合线缝合, 不使用任何硬脑膜取代物。最后, 使用 N0. 4-0 号缝合线缝合头骨膜及皮肤。实验组及对照组的试验动物分别在 6、3、1 个月时牺牲。

多孔性脂肪族聚酯硬脑膜取代物经由兔模式性能评估结果显示, 该多孔性脂肪族聚酯硬脑膜取代物植入 1 个月后除了些许异物反应外并无观察到其它不良反应, 因此判断其具有良好的生物兼容性。

请参照图 11a, 其显示实施例 19 所使用的多孔性脂肪族聚酯硬脑膜取代物, 而请参照图 11b, 其显示多孔性脂肪族聚酯硬脑膜取代物 102 的 SEM 光谱图。如图 11b~11d 所示, 硬脑膜取代物 102 具有多孔性结构 110, 且具有平滑表面 130(如图 11c 所示), 及一粗糙表面 150(如图 11d 所示)。另外, 请参照图 12a 及 12b, 其分别显示平滑表面 130 及粗糙表面 150 的 SEM 光谱图, 而图 13 显示在硬脑膜取代物 102 周围的组织切片(手术一个月后)。由上述图示可观察到, 在植入体内 1 个月后发现硬脑膜取代物 102 的上层(粗糙面)及中间层(多孔性结构层)的孔洞结构中观察到有新生的组织产生, 除此之外在该硬脑膜取代物 102 的平滑表面 130 及粗糙表面 150 与宿主的软

脊髓膜(Pia mater)203 之间披覆有单层细胞 201。而并非像一般植入物与宿主的接触面之间会聚集许多免疫细胞。这代表 mPCL 人工脑膜在植入 1 个月后，宿主已经开始进行组织修复的动作。

此外，在硬脑膜取代物 102 中发现主组织 207 及微血管 209，这代表了宿主的硬脑膜在修复及再生。再者，硬脑膜取代装置 102 的平滑表面 130 可避免脑组织沾粘、而粗糙表面 150 可促进脑组织增殖。请参照图 13，由图可知没有任何组织沾粘的现象被观察到。

值得注意的是，在硬脑膜取代装置 102 植入兔子头骨部位 1 个月后，由 SEM 观察人工脑膜取代物表面型态发现，硬脑膜取代装置 102 整体表面结构中布满许多植入前所未发现裂痕，此为材料产生降解的现象，分析其降解前后分子量的差异，脂肪族聚酯共聚物在兔模式头骨部位植入 1 个月后，分子量下降幅度为 3.9%，植入 3 个月后，分子量下降幅度为 8.2%，植入 6 个月后，分子量下降幅度为 23.3% (重均分子量, Mw)，如此显示该硬脑膜取代装置 102 在动物体内的确会自行降解，且随植入时间增长有增加的现象，这在 1 个月中就已经发现。

本发明的主要技术特征之一在于，本发明所述的脂肪族聚酯共聚物由至少两种具有相同重复单元但不同分子量的脂肪族聚酯所共聚合而成。因此该脂肪族聚酯共聚物的生物可分解时间可利用不同聚酯间的分子量差、重量比、摩尔比、及耦合剂的选择来调整。再者，上述变量也同时改变了该脂肪族聚酯共聚物的结晶特性，因此增加了其在生物可分解能力上的变化。

虽然本发明已以优选实施例披露如上，然其并非用以限定本发明。任何本发明所属技术领域中的技术人员，在不脱离本发明的精神和范围内，应可作任意更动与润饰。因此，本发明的保护范围应以所附权利要求书所限定的范围为准。

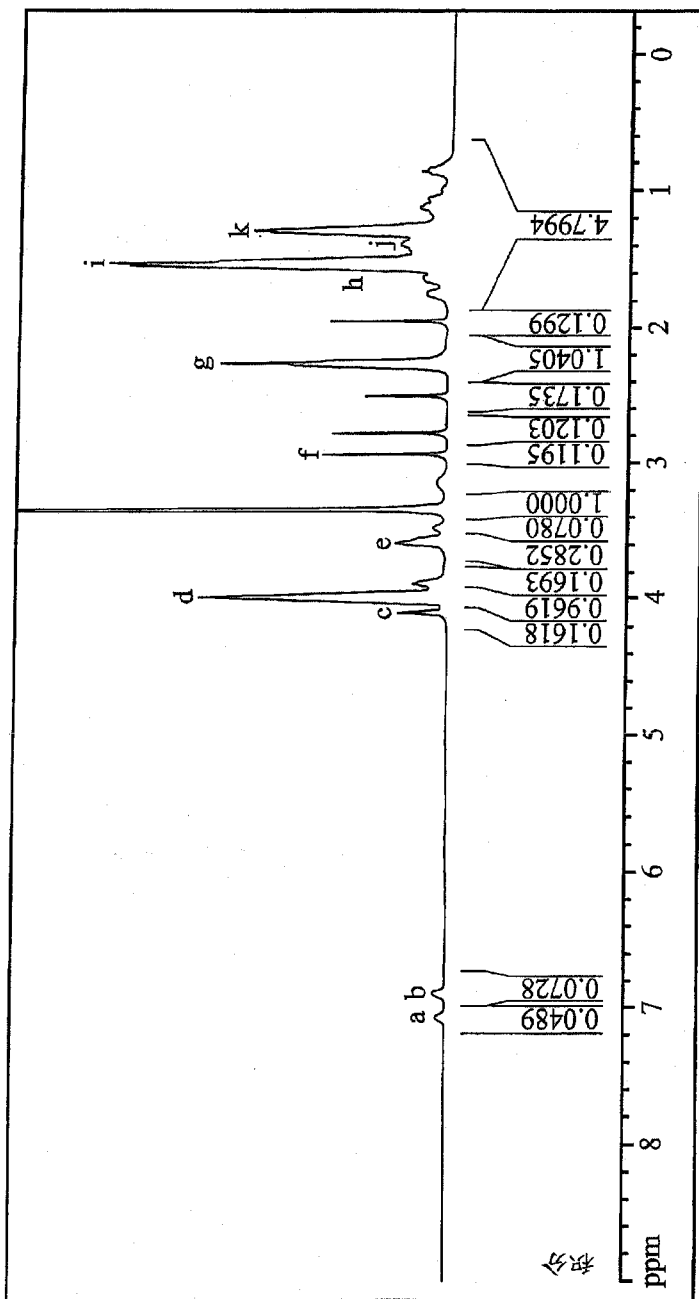


图 1

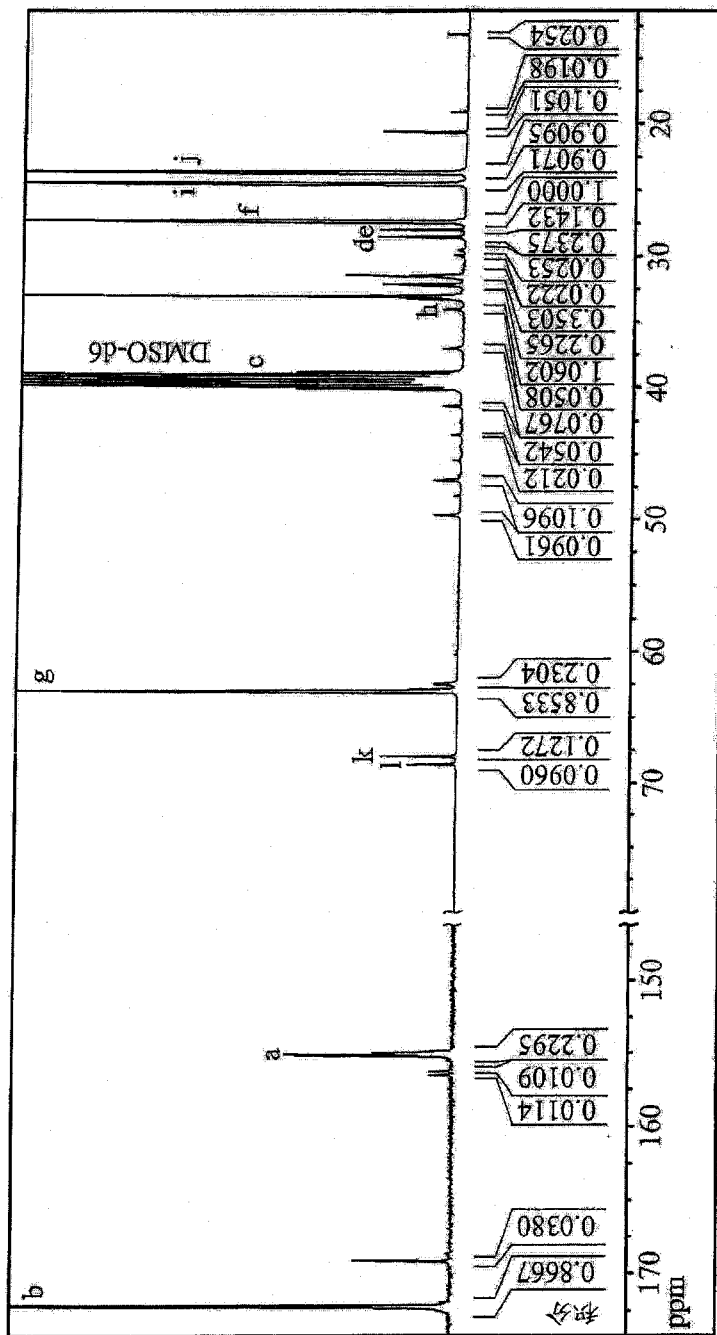


图 2

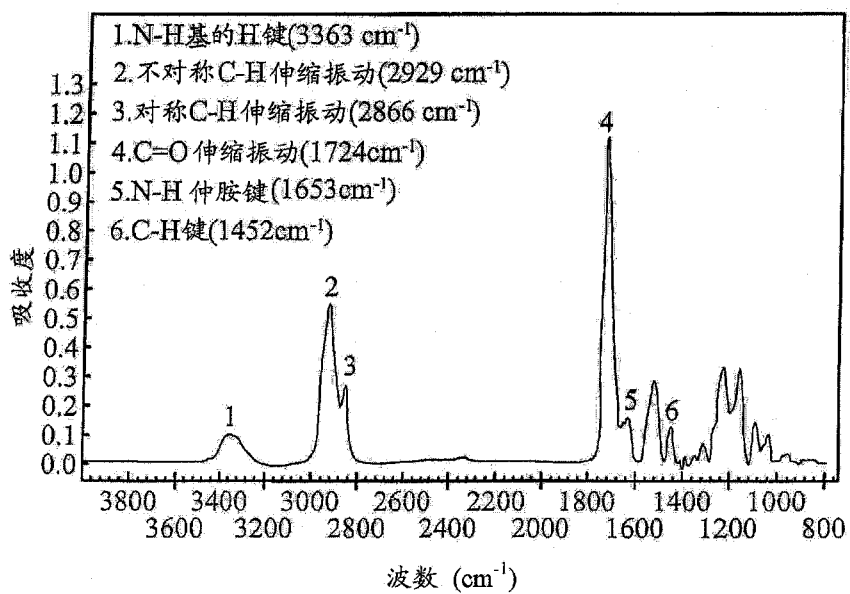


图 3

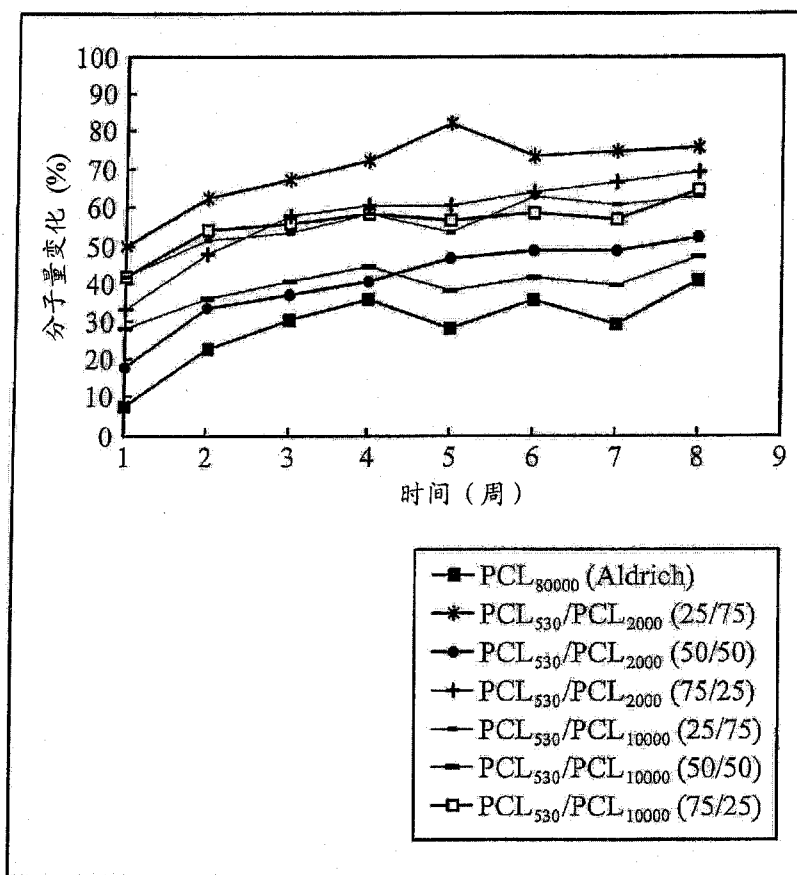


图 4

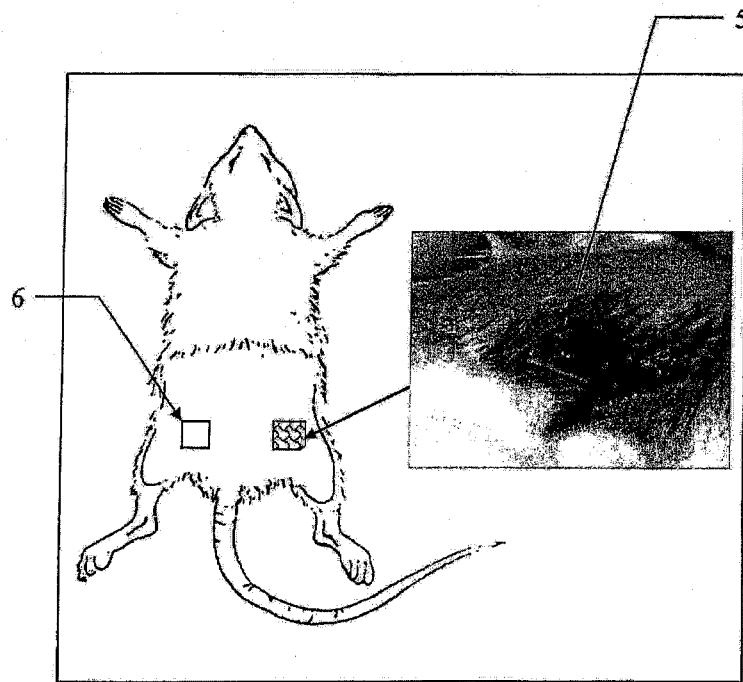


图 5a

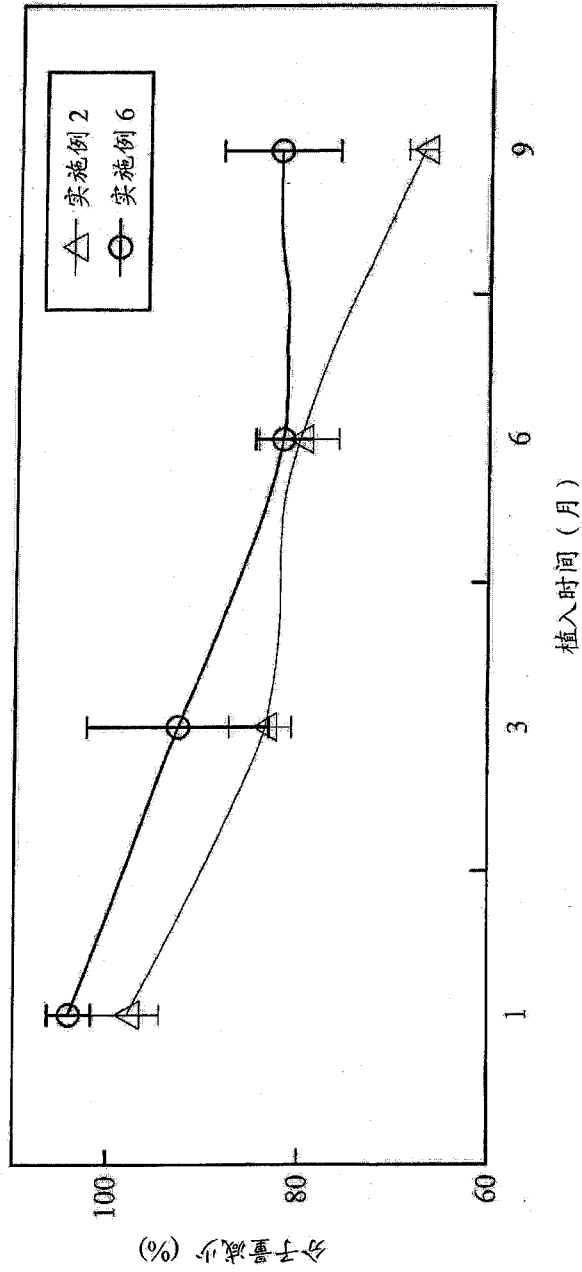


图 5b

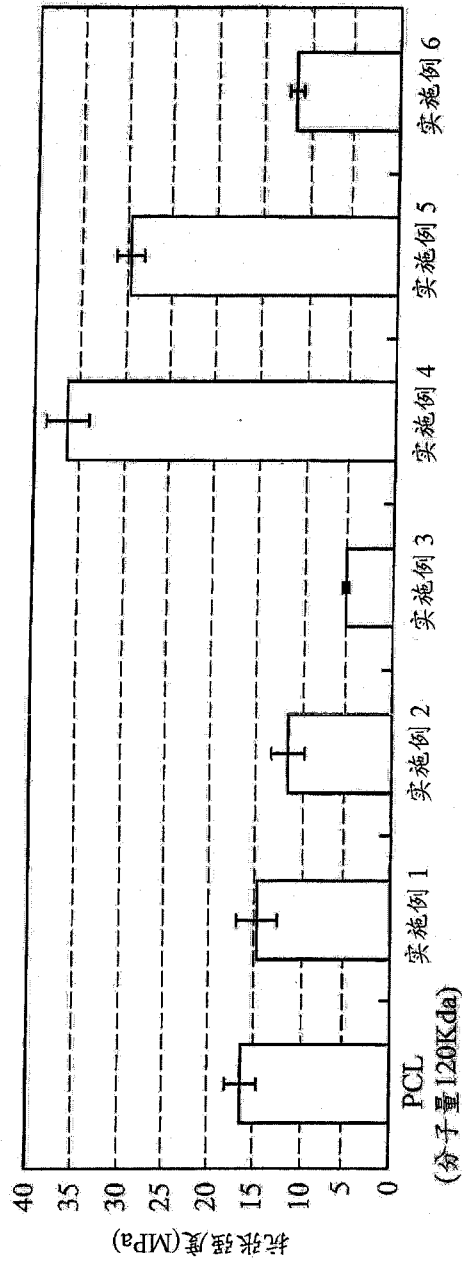


图 6

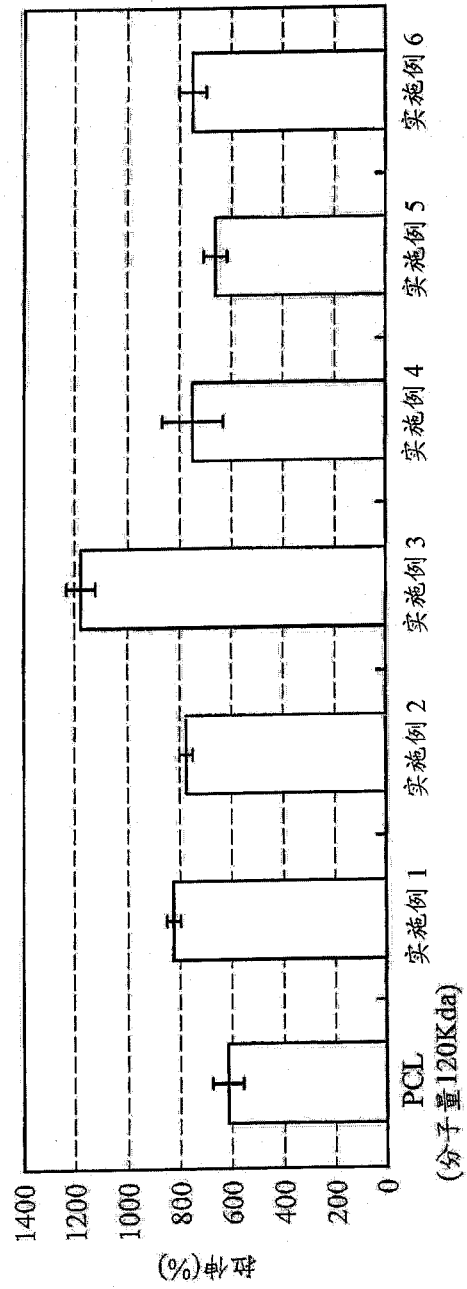


图 7



图 8a

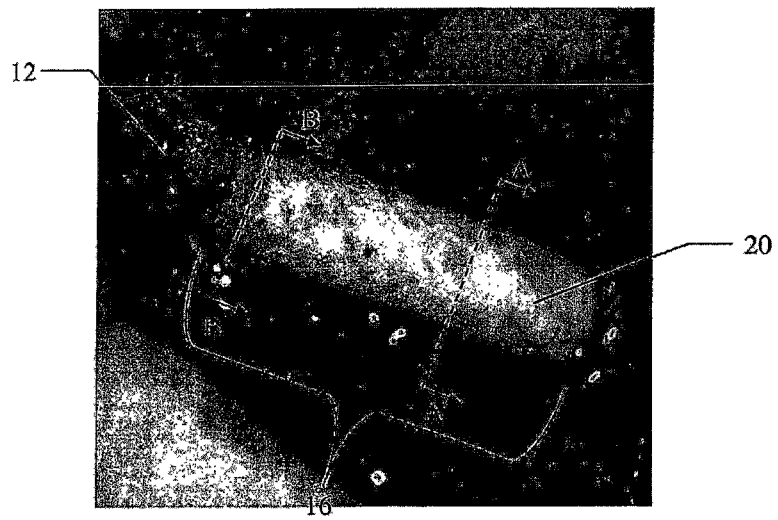


图 8b

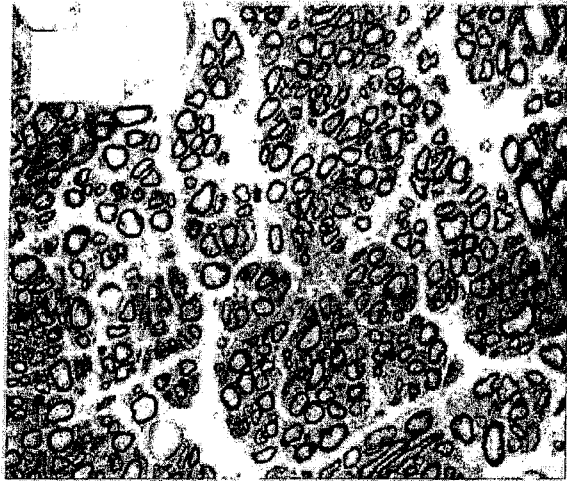


图 9a

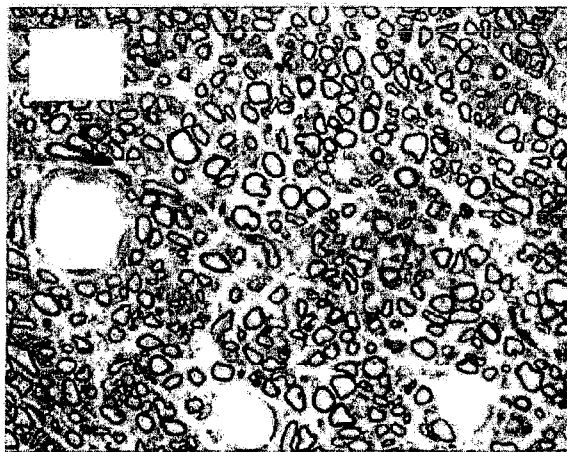


图 9b

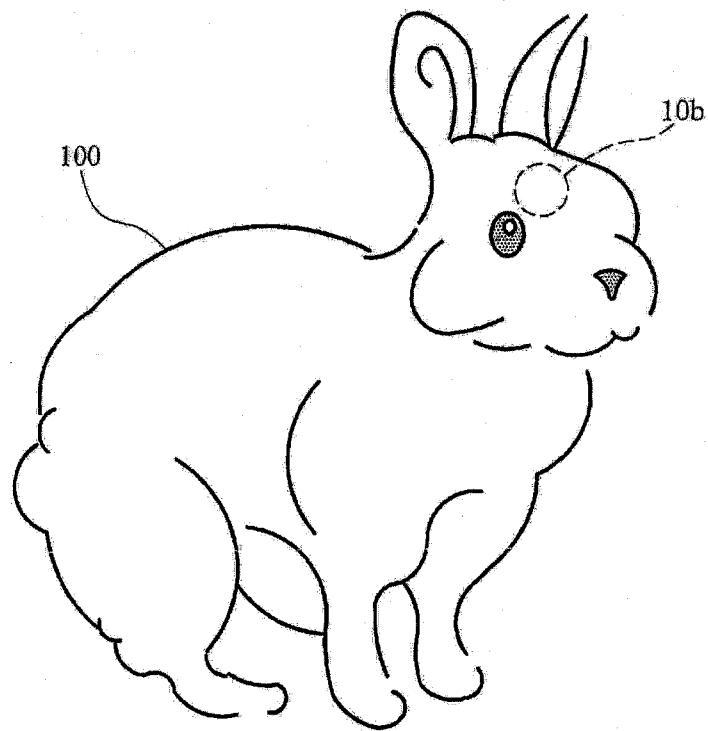


图 10a

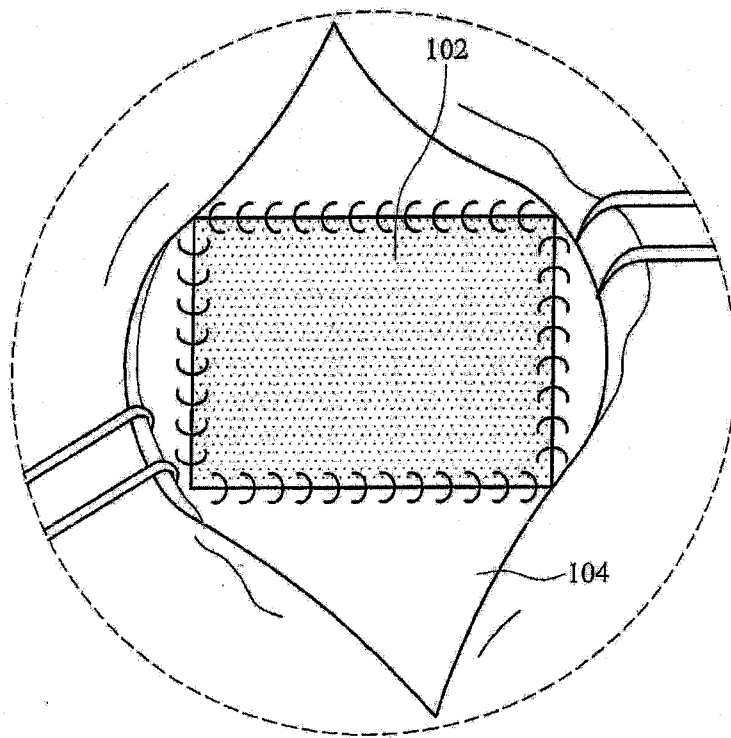


图 10b



图 11a

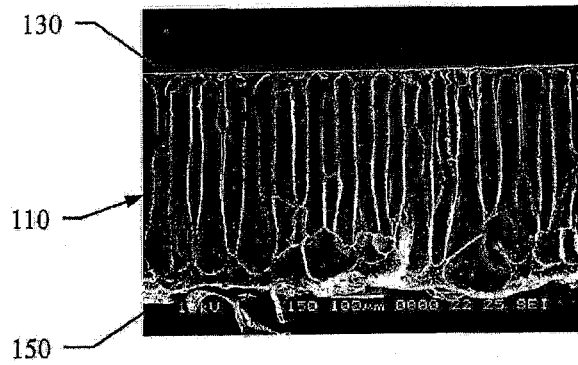


图 11b

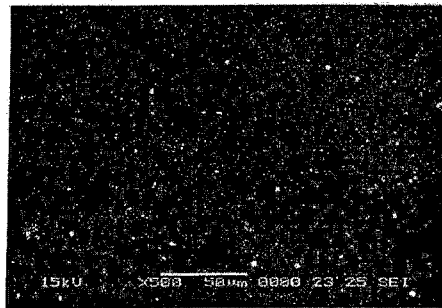


图 11c

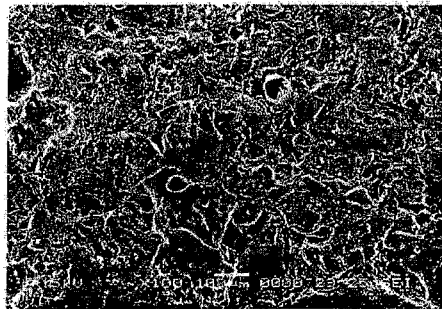


图 11d

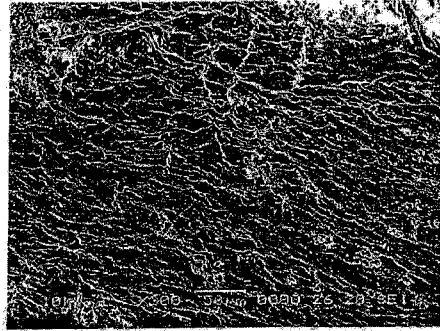


图 12a

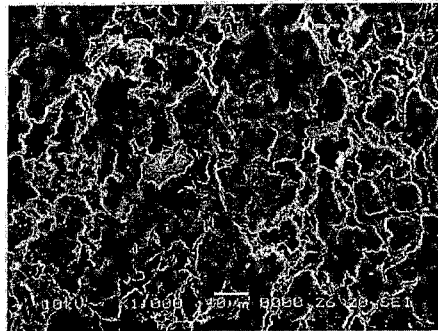


图 12b

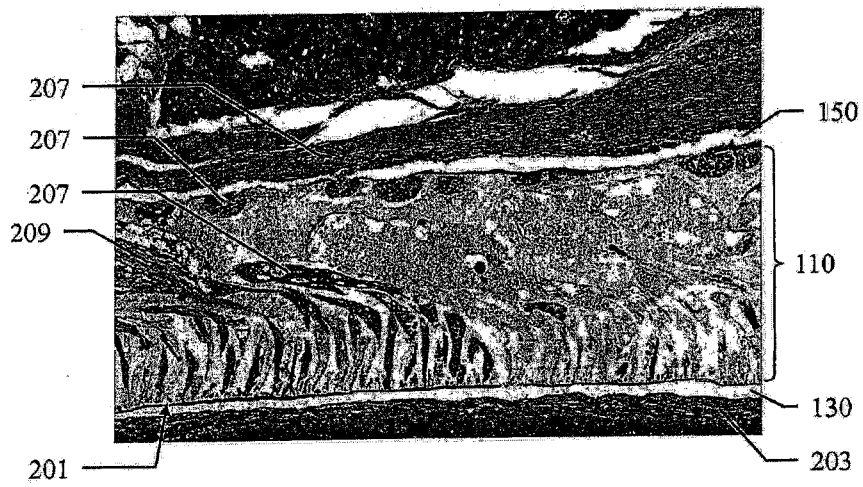


图 13