

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2008 年 2 月 14 日 (14.02.2008)



(10) 国际公布号
WO 2008/017247 A1

- (51) 国际专利分类号:
C08G 63/08 (2006.01) *A61F 2/00* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 四川大学
(SICHUAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国四川省成都市一环路南一段24号, Sichuan 610064 (CN)。
- (21) 国际申请号: PCT/CN2007/002316
- (22) 国际申请日: 2007 年 8 月 1 日 (01.08.2007)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200610021511.7
2006 年 8 月 2 日 (02.08.2006) CN
- (72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 罗祥林 (LUO, Xianglin) [CN/CN]; 中国四川省成都市四川大学高分子学院, Sichuan 610064 (CN)。王立坚 (WANG, Lijian) [CN/CN]; 中国四川省成都市四川大学高分子学院, Sichuan 610064 (CN)。罗娟 (LUO, Juan) [CN/CN]; 中国四川省成都市四川大学高分子学院, Sichuan 610064 (CN)。周小蓓 (ZHOU, Xiaobei) [CN/CN]; 中国四川省成都市四川大学高分子学院, Sichuan 610064 (CN)。

[见续页]

(54) Title: A BIODEGRADABLE POLYESTER CONTAINING PHOSPHATIDYLCHOLINE GROUPS AND ITS PREPARATION

(54) 发明名称: 含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯及其制备方法

(57) Abstract: A biodegradable polyester containing phosphatidylcholine groups, its main chain is biodegradable polyester, the phosphatidylcholine groups are positioned on the end groups and side chains of polyester main chain or on the side chains of polyester main chain. Its preparation method includes the following steps: (1) use phosphatidylcholine containing two hydroxyl groups to ring-open cyclic esters (lactide) so as to obtain biodegradable polyester whose single side-chain contains phosphatidylcholine group; then said polyester can be used for preparing biodegradable polyester whose multi side-chains contain phosphatidylcholine groups by adding diisocyanate and chain extender; and (2) use the above-mentioned prepared biodegradable polyester whose single side-chain or multi side-chains contain(s) phosphatidylcholine group(s) to react with 2-chloro-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphacyclopentane to obtain intermediate compound, then use trimethylamine to ring-open said obtained intermediate so as to obtain a biodegradable polyester whose end groups and single side-chain or multi side-chains contain phosphatidylcholine groups. These biodegradable polyesters can be used as biodegradable materials, especially medicaments sustained-releasing materials and tissue engineering materials.

(57) 摘要:

含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯, 其主链为可生物降解聚酯, 磷脂酰胆碱基团位于聚酯主链的端基和侧链或侧链上。其制备方法为: 1) 以带有两个羟基的磷脂酰胆碱开环环状内酯得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯, 该聚酯再加入二异氰酸酯和扩链剂制备多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯; 2) 用已制备的单或多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯与 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷反应, 得到的中间体用三甲胺开环, 得到端基及单或多侧链含磷脂酰胆碱官能团的生物降解聚酯。这类生物降解磷脂聚酯可以用作为生物降解材料, 尤其是药物缓释材料和组织工程材料。

WO 2008/017247 A1



(74) 代理人: 永新专利商标代理有限公司北京办事处
(NTD PATENT & TRADEMARK AGENCY LIMITED BEIJING OFFICE); 中国北京市金融大街27
号投资广场A座10层, Beijing 100032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,

TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯及其制备方法

技术领域

本发明属于可生物降解高分子材料及其制备技术领域，具体涉及一种含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯及其制备方法。本发明所制备含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯可以用作药物控制释放载体材料、医用高分子材料和组织工程材料，也可以用作现有的医用高分子材料和制品的涂层材料。

背景技术

聚酯及其共聚物是药物控制释放、组织工程中研究和使用的最广泛的一类生物降解高分子。但是，由于聚酯本身的结构及降解时产生的局部酸性，致使不能获得人们期望的生物相容性。因此，在聚酯中引入其它分子，比如聚乙二醇（PEG），是近十年来世界各国科技工作者们致力进行的研究课题。但 PEG 也存在一些缺陷，例如它自身是非生物降解材料，且目前还没有关于其毒性、体内排出效率的完整研究结果；PEG 可能发生的暗氧化产生的中间产物和过氧化物会导致核酸、不饱和脂肪酸、多肽、蛋白质等体内组成的损伤和氧化失活。

在引入高分子磷脂如磷脂酰胆碱构建类似生物组织中的磷脂分子的高聚物，以获得具有高度的生物相容性材料，已在生物医学领域引起人们的高度重视。日本人 Tadao Nakaya 合成的 2-(甲基丙烯酰氧基)乙基-2'-(三甲基氨基)乙基磷酸酯 (MPC) (即，含磷脂酰胆碱基团的丙烯酸酯) 及其共聚物展现了优异的抗凝血性、减少蛋白吸附和变性的特性 (Toshikazu Yoneyama, Ken-ichi Sugihara, Kazuhiko Ishihara, Yasuhiko Iwasaki, Nobuo Nakabayashi. *Biomaterials* 23 (2002) 1455 - 1459)，但这些材料都不具有降解性。对在降解性的聚酯分子中引入磷脂酰胆碱基团来提高材料的生物相容性，Nakabayashi 等在 2003 年进行了初步的研究 (Yasuhiko Iwasaki, Yoko Tojo, Tomoyuki Kurosaki, Nobuo Nakabayashi. *J Biomed Mater Res*, 2003, 65A :164-169)，他们用甘油磷脂酰胆碱 (L- α -Glycerophosphorylcholine) 引发丙交酯开环聚合，得到了侧链只带一个磷脂酰胆碱的聚乳酸分子；Hilborn 等通过聚己内酯一侧的端基与 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷反应后用三甲胺开环得到了一端含磷脂酰胆碱基团的聚己内酯 (Fredrik Nederberg, Tim Bowden, and John Hilborn. *Macromolecules*

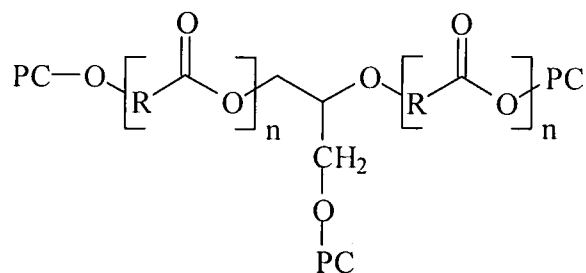
2004, 37, 954-965)。国内, 孟晟等在专利申请号为200410093122.6的“磷脂化生物可降解聚酯及其制备方法”中公开了在聚酯的端基引入磷脂酰胆碱基团及其制备方法。但是在这些公开的文献或专利中引入的磷脂酰胆碱基团在聚酯的高分子链中数目有限, 因而对整个材料性质的贡献有限, 且不能获得满足不同药物控制释放和组织工程需要的、生物相容性好的不同材料。

发明内容

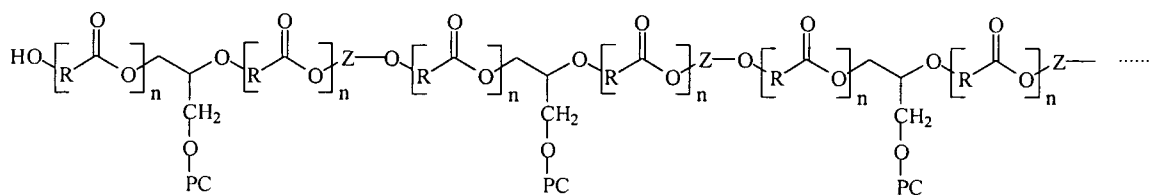
本发明的目的是针对现有技术的不足, 而提供一种含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯。

本发明的另一目的是提供一种制备上述含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯的方法。

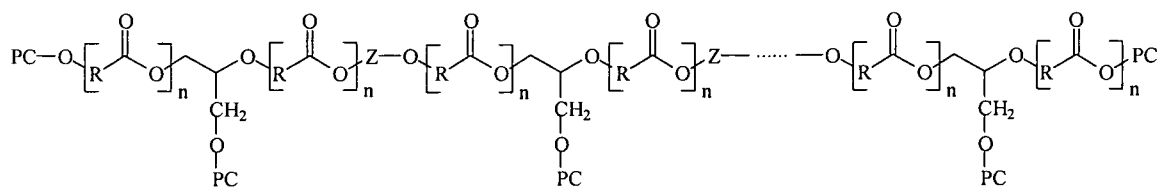
本发明提供的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯, 该可生物降解聚酯为其主链, 磷脂酰胆碱基团位于聚酯主链的端基和侧链或侧链上, 其分子结构式如下述之一:



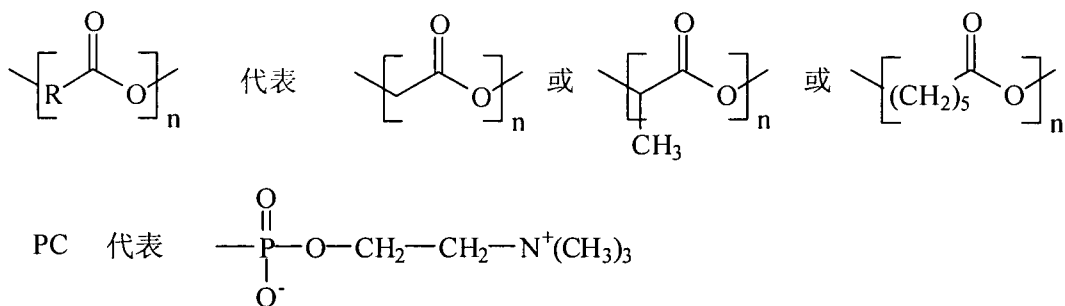
(I)



(II)



其中:



Z 代表下列情况: 二异氰酸酯与生物降解磷脂酰胆碱聚酯的端羟基反应后的结构, 或者二异氰酸酯与生物降解磷脂酰胆碱聚酯的端羟基和扩链剂的羟基或氨基反应后的结构, 或者二异氰酸酯与扩链剂的羟基或氨基反应后的结构 (即, 二异氰酸酯通过两端的异氰酸根反应成为氨基甲酸酯键将聚酯和聚酯或者聚酯和扩链剂或者扩链剂和扩链剂连接在一起, 总的结果是使生物降解磷脂酰胆碱聚酯的分子量增加); 与二异氰酸根反应官能团可以是聚酯和/或扩链剂的羟基、氨基、羧基; n 为 ≥ 1 的自然数。

本发明提供的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯, 其结构确认可以通过红外图谱和核磁共振图谱进行, 它们能清楚地显示出磷脂酰胆碱基团的特征吸收峰。附图 1 和附图 2 是以聚酯单元是聚乳酸为例的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯的红外图谱和核磁图谱。红外图谱中在指纹区 969 cm^{-1} 会出现三甲铵 $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ 特征吸收峰和磷酸酯键在 $\sim 1235 \text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰, 核磁图谱中可以看到磷脂酰胆碱基团的 $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ 特征性单峰 ($\delta = 3.25$), OPOCH_2 质子峰 ($\delta = 3.43$) 和 N^+CH_2 的质子峰 ($\delta = 4.3$)。

本发明提供的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯, 当分子中含有多侧链磷脂酰胆碱基团时, 即, 使用二异氰酸酯与生物降解磷脂酰胆碱聚酯的端羟基反应, 加入或不加入扩链剂时, 在红外图谱中都会出现氨基甲酸酯 ---NH-C(=O)- 的特征吸收峰, 具体表现为 3417 cm^{-1} 处的峰是氨基甲酸酯中的 ---NH 键的吸收谱带, 1581 cm^{-1} 处的是氨基甲酸酯 ---NH 键的变形振动, 1623 cm^{-1} 为氨基甲酸酯中的羰基振动, 同时在 1267 cm^{-1} 处出现氨基甲酸酯的 ---CO 伸缩振动。图 3 以聚酯单元是聚乳酸、二异氰酸酯是六亚甲基

二异氰酸酯，反应后的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯的红外图谱为例确认要求保护的化合物。本发明提供的各种结构含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，平均分子量为 500-2000000，含有磷脂酰胆碱基团数目为 1-200，有效果的磷脂胆碱数目与该磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯的分子量有关，而且还与其用途有关本领域的技术人员可以根据使用的目的和对磷脂酰胆碱聚酯的性质要求调节聚酯的分子量及含有磷脂酰胆碱基团的数目。

本发明提供的制备上述含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯的方法，其分子结构式为 (I) 的含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯的制备方法为：

将 0.01~10 份带有两个羟基的磷脂酰胆碱与 10~100 份纯化的环状内酯混合、干燥后，加入以环状内酯重量计为 0.01~5% 的催化剂混合，在真空度 0.01~100mmHg、室温~100°C 下干燥 1~24 小时，真空封管于 100~180°C 反应 1~120 小时，纯化后获得单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 1~50 份干燥后，溶于 1~100 份干燥的有机溶剂，再加入 1~100 份的碱性试剂，并使体系冷却至 -50~0°C；再将可与生物降解聚酯摩尔比为 1~1.3 倍的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 1~100 份干燥的有机溶剂，滴加到反应体系中，滴加时间为 0.25~10 小时；滴加完成后于温度 10~100°C 反应 1~72 小时；过滤除去沉淀，除去溶剂；加入干燥的有机溶剂至中间产物溶解为止，并将其转移至压力瓶中，再加入 0.05~25 份三甲胺，加热至 30~100°C，反应 2~72 小时；将体系降至室温，加热驱除三甲胺和溶剂，纯化即获得分子结构式为 (I) 的含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯；

分子结构式为 (II) 的含磷脂酰胆碱基团聚酯的制备方法

将 0.01~10 份带有两个羟基的磷脂酰胆碱与 10~100 份纯化的环状内酯混合、干燥后，加入以环状内酯重量计为 0.01~5% 的催化剂混合，在真空度 0.01~100mmHg、室温~100°C 下干燥 1~24 小时，真空封管于 100~180°C 反应 1~120 小时，纯化后获得单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 1~50 份干燥后，溶于 10~100 份干燥的有机溶剂中，再加入 1~50 份二异氰酸酯，0~50 份扩链剂，于温度 0~100°C 反应 0.1~50 小时，纯化即获得多侧链含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯 (II)；

分子结构式为 (III) 的含磷脂酰胆碱基团聚酯的制备方法

将 0.01~10 份带有两个羟基的磷脂酰胆碱与 10~100 份纯化的环状内酯混合、干

燥后,再加入以环状内酯重量计为 0.01~5%的催化剂混合,在真空度 0.01~100mmHg、室温~100°C 下干燥 1~24 小时,真空封管于 100~180°C 反应 1~120 小时,纯化后获得单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯;将其 1~50 份干燥后,溶于 10~100 份干燥的有机溶剂中,再加入 1~50 份二异氰酸酯,0~50 份扩链剂,于温度 0~100°C 反应 0.1~50 小时,纯化多侧链含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯;将其 1~50 份干燥后,溶于 1~100 份干燥的有机溶剂;再加入 1~100 份的碱性试剂,并使体系冷却至-50~0°C;再将摩尔比为聚酯 1~1.3 倍的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 1~100 份干燥的有机溶剂,滴加到反应体系中,滴加时间为 0.25~10 小时;滴加完成后于温度 10~100°C 反应 1~72 小时;过滤除去沉淀,除去溶剂;加入干燥的有机溶剂至中间产物溶解为止,并将其转移至压力瓶中,再加入 0.05~25 份三甲胺,加热至 30~100°C,反应 2~72 小时;将体系降至室温,加热驱除三甲胺和溶剂,纯化即获得分子结构式为(III)的含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯;

以上物料份未作特别说明的,均为重量份。

上述方法中所用的纯化方法为纯化聚酯通常使用的方法。将中间产物转移至压力瓶中,是为了使低沸点的三甲胺在加热后不至于迅速从反应体系中挥发逸出,使反应得以顺利进行。

上述方法中所用的环状内酯为乙交酯、丙交酯、己内酯中的至少一种。

上述方法中所用的催化剂为锡、锌、铝、镁、或其无机盐、有机盐和/或它们的氧化物中的至少一种。

上述方法中所用的有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、氯乙烷、1,2-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1,1,2-四氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,4-二氧六环,乙酸乙酯中的至少一种。选择原则是或为均相反应体系中所有原料的良溶剂,或为非均相反应体系中良好的悬浮剂。上述方法中所用的二异氰酸酯为异佛尔酮二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯、苯二亚甲基二异氰酸酯、甲基环己基二异氰酸酯、4,4'-亚甲基双环己基甲烷二异氰酸酯、六亚甲基二异氰酸酯中的任一种。

上述方法中所用的扩链剂为含有羟基或氨基的二个官能团化合物中的任一种,如乙二醇、胺基乙醇、1,3-丙二醇,1,4-丁二醇、丙三醇、季戊四醇、1,6-己二醇、乙二胺、1,4-丁二胺、1,6-己二胺,1,10-癸二胺,一缩二乙二醇、二缩三乙二醇、三缩

四乙二醇、苯二胺、苯二酚。

上述方法中所用的碱性试剂为 N,N,N',N'-四甲基乙二胺、吡啶、三乙胺、(N,N-二甲氨基)吡啶中的任一种。其目的是为了与反应过程放出的 HCl 形成不溶于有机溶剂的盐而除去。

本发明所用的带有两个羟基的磷脂酰胆碱可以是商品化的如甘油磷脂酰胆碱，也可以是该领域的专业技术人员根据有机化学的知识合成的。合成带有两个羟基的磷脂酰胆碱一般方法为使用二官能团或三官能团分子如带双键的醇(丙烯醇、3-丁烯醇等)、丙三醇、2-甲基-2-氨基-1, 3-丙二醇等，通过保护其中的一些官能团，在引入磷脂酰胆碱官能团后，脱除保护再引入两个羟基。如 3-丁烯醇，在保护双键后用羟基与 2-氯-2-氧-1, 3, 2-二氧磷杂环戊烷反应，然后用三甲胺开环，其方法类似于文献报道的用甲基丙烯酸-2-羟乙酯预先合成 2-甲基丙烯酰氧乙基-2' -三甲胺乙基磷酸酯，在得到 3-丁烯磷脂酰胆碱后将双键氧化为二醇；如使用丙三醇为起始分子，使用苯甲醛保护邻位的两个羟基，用第三个羟基与 2-氯-2-氧-1, 3, 2-二氧磷杂环戊烷反应，然后用三甲胺开环，再用氨水脱除保护基团苯甲醛。

本发明具有以下优点：

1、由于本发明提供的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯中既有单或多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，又有单侧链和端基均含磷脂酰胆碱基团及多侧链和端基均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，因而既为含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯材料家族增添了新的品种，也为满足不同药物控制释放和组织工程需要的、生物相容性好的不同材料提供了更大的选择范围。

2、由于本发明提供的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯中既有多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，又有单侧链和端基均含磷脂酰胆碱基团及多侧链和端基均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，使引入的磷脂酰胆碱基团在聚酯的高分子链中数目大大增加，因而对整个材料性质的贡献大大提高，使其具有更好的生物相容性、合适的亲水性和可生物降解性。

3、由于通过本发明提供的制备方法可以调节该聚酯主链长度和磷脂酰胆碱基团侧链的密度来调节力学性能、结晶性、亲水性及生物降解性，因而可获得用于药物控制释放系统的材料、医用制品材料和组织工程材料，以及可以用作涂层材料的多种用

途。

4、本发明提供的方法简单，工艺过程易于控制。

附图说明

附图 1 是含磷脂酰胆碱基团的聚乳酸聚合物的红外图谱。

附图 2 是含磷脂酰胆碱基团的聚乳酸聚合物 $^1\text{H-NMR}$ 图谱。

附图 3 是含多侧链磷脂酰胆碱基团的聚乳酸聚合物的红外图谱。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行具体描述。有必要在此指出的是以下实施例只用于对本发明作进一步说明，不能理解为对本发明保护范围的限制，该领域的专业技术人员根据上述本发明的内容作出的一些非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

还需要说明的是，以下实施例中的物料份未作特别说明的，均为重量份。

实施例 1

将 0.01 份甘油磷脂酰胆碱与 10 份经重结晶纯化的丙交酯混合、干燥后，再加入以丙交酯重量计为 1% 的金属锌粉催化剂混合，在真空度 100mmHg、温度 50°C 下干燥 24 小时，真空封管于 150°C 下反应 20 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 6 份干燥后溶于 10 份干燥的二氯甲烷溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中，加入 5 份吡啶，并使体系冷却至 -20°C；再将等摩尔数的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 30 份干燥的三氯甲烷溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 2 小时；滴加完成后于温度 10°C 反应 30 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 5 份干燥的三氯甲烷将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 10 份干燥的三甲胺，加热至 50°C，反应 40 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 70°C 将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，乙醇洗涤，真空干燥，即获得纯化的两端基和单侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯 (I)。

实施例 2

将 10.5 份 2-甲基-2-氨基-1,3-丙二醇溶于 50 份水，再加入 50 份 1,4-二氧六环，再加入叔丁氧碳酸酯 26 份，室温反应 24 小时，减压旋转蒸发除去水和溶剂，剩余油状物用乙醚溶解，石油醚沉淀纯化；将其溶于 200 份无水的四氢呋喃中，并加入

25 份三乙胺，冷却至 0℃后缓慢滴加 14.5 份乙酰氯，滴加完成后于室温反应 3 小时，过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂，柱层析纯化；取其中 9.4 份用 40 份饱和氯化氢乙酸乙酯溶液酸解 2 小时，减压浓缩得油状物，用 50 份 N,N-二甲基甲酰胺和 200 份四氢呋喃溶解，并加入 4.6 份三乙胺、N-羟基苯并三氮唑和 5.3 份 10-羟基癸酸，冰浴冷却至 0℃后加二环己基碳二亚胺 6.4 份，反应 24 小时，过滤除去沉淀，柱层析纯化；取其中 4.5 份溶于 100 份无水乙醚和 50 份乙腈中，使体系冷却至 -20℃，加入 1.73 份三乙胺缓慢滴加 1.78 份 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷，滴加完成后于温度 -10℃反应 3 小时，室温反应 1 小时，过滤除去沉淀，加入 50 份无水乙腈，并将其转移至压力瓶中，冰浴加过量干燥的三甲胺，密封，加热至 55℃，反应 15 小时，减压旋转蒸发除去溶剂，油状物用乙醇溶解，氨水水解，用反相硅胶纯化，得到带有两个羟基的磷脂酰胆碱。

将 1 份上述磷脂酰胆碱与 10 份经重蒸纯化的己内酯混合、干燥后，再加入以己内酯重量计为 0.01%的辛酸亚锡催化剂混合，在真空度 10mmHg、室温下干燥 24 小时，真空封管于 100℃下反应 120 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 6 份干燥后溶于 10 份干燥的二氯甲烷溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中，加入 5 份吡啶，并使体系冷却至 -20℃；再将等摩尔数的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 30 份干燥的二氯甲烷溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 2 小时；滴加完成后于温度 10℃反应 30 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 5 份干燥的二氯甲烷溶剂将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 10 份干燥的三甲胺，加热至 60℃，反应 30 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 70℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，乙醇洗涤，真空干燥，即获得纯化的两端基和单侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯 (I)。

实施例 3

将 0.01 份甘油磷脂酰胆碱与 10 份经重结晶纯化的丙交酯和乙交酯混合、干燥后，再加入以交酯重量计为 5%的异丙氧基铝催化剂混合，在真空度 0.01mmHg、温度 100℃下干燥 1 小时，真空封管于 180℃下反应 1 小时，将产物用二氯甲烷溶解，无水乙醚沉淀出来，真空干燥，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，将其 8 份干燥后溶于 10 份干燥的二氯甲烷溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入

5 份吡啶，并使体系冷却至-20℃；再将聚酯等摩尔数的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 30 份干燥的三氯甲烷溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 2 小时；滴加完成后于温度 10℃ 反应 72 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 5 份干燥的三氯甲烷将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 10 份干燥的三甲胺，加热至 60℃，反应 30 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 70℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，乙醇洗涤，真空干燥，即获得纯化的两端基和单侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（I）。

实施例 4

将实施例 1 的 0.1 份磷脂酰胆碱与 100 份经重结晶纯化的乙交酯混合、干燥后，再加入以乙交酯重量计为 2%的硬脂酸锌催化剂混合，在真空度 1mmHg、温度 80℃ 下干燥 15 小时，真空封管于 120℃ 下反应 40 小时，将产物用丙酮溶解，无水乙醚沉淀出来，真空干燥，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 20 份干燥后溶于 20 份干燥的二氯甲烷溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入 50 份 N,N,N',N'-四甲基乙二胺，并使体系冷却至-40℃；再将聚酯摩尔数 1.3 倍的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 50 份干燥的乙腈溶剂中的滴加到反应体系中，滴加时间为 6 小时；滴加完成后于温度 60℃ 反应 1 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 5 份干燥的三氯甲烷将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 15 份干燥的三甲胺，加热至 45℃，反应 60 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 70℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，乙醇洗涤，真空干燥，即获得纯化的两端基和单侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（I）。

实施例 5

将 5 份甘油磷脂酰胆碱与 80 份经重结晶纯化的己内酯混合、干燥后，再加入以己内酯重量计为 4%的 1:1 的氯化亚锡和辛酸亚锡混合催化剂，在真空度 3mmHg、50℃ 下干燥 20 小时，真空封管于 110℃ 下反应 100 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，将其 20 份干燥后溶于 10 份干燥的二氯甲烷溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入 5 份吡啶，并使体系冷却至-20℃；再将为聚酯（I）等摩尔数的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 30 份干燥的四氢呋喃溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 2 小时；滴加完成后于温度 25℃ 反应 40 小时；过滤除去沉

淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 5 份干燥的 1, 1, 2, 2-四氯乙烷将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 10 份干燥的三甲胺，加热至 100℃，反应 2 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 70℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，乙醇洗涤，真空干燥，即获得纯化的两端基和单侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（I）。

实施例 6

将 0.5 份甘油磷脂酰胆碱与 90 份经重结晶纯化的丙交酯混合、干燥后，再加入以丙交酯重量计为 0.5%的正丁基镁催化剂混合，在真空度 50mmHg、温度 70℃下干燥 22 小时，真空封管于 160℃下反应 4 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，将其 50 份干燥后溶于 10 份干燥的四氢呋喃溶剂中，再加入 1 份异佛尔酮二异氰酸酯，0.5 份 1, 4-丁二醇扩链剂，于温度 0℃反应 50 小时，即获得多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（II）。

实施例 7

将 1 份甘油磷脂酰胆碱与 10 份经重结晶纯化的己内酯混合、干燥后，再加入以己内酯重量计为 0.01%的辛酸亚锡催化剂混合，在真空度 10mmHg、室温下干燥 24 小时，真空封管于 100℃下反应 120 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 8 份干燥后单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯干燥后，溶于 10 份干燥的四氢呋喃溶剂中，再加入 1 份异佛尔酮二异氰酸酯，0.5 份 1, 4-丁二醇扩链剂，于温度 0℃反应 50 小时，即获得多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（II）。

实施例 8

将 0.01 份甘油磷脂酰胆碱与 10 份经重结晶纯化的丙交酯混合、干燥后，再加入以丙交酯重量计为 1%的金属锌粉催化剂混合，在真空度 100mmHg、温度 50℃下干燥 24 小时，真空封管于 150℃下反应 20 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 5 份干燥后溶于 50 份干燥的二氯甲烷溶剂中，再加入 2 份 4, 4'-亚甲基双环己基甲烷二异氰酸酯，1 份 1, 6-己二胺扩链剂，于温度 100℃反应 0.1 小时，即获得多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（II）。

实施例 9

将 5 份甘油磷脂酰胆碱与 80 份经重蒸纯化的己内酯混合、干燥后，再加入以己内酯重量计为 4%的 1: 1 的氯化亚锡和辛酸亚锡混合催化剂，在真空度 3mmHg、50℃下

干燥 20 小时，真空封管于 110°C 下反应 100 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，将其 70 份干燥后溶于 100 份干燥的三氯甲烷和乙酸乙酯（4：1）溶剂中，再加入 50 份六亚甲基二异氰酸酯，0.05 份丙三醇扩链剂，于温度 20°C 反应 40 小时，即获得多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（II）。

实施例 10

将 0.1 份甘油磷脂酰胆碱与 100 份经重结晶纯化的乙交酯混合、干燥后，再加入以乙交酯重量计为 2% 的硬脂酸锌催化剂混合，在真空度 1mmHg、温度 80°C 下干燥 15 小时，真空封管于 120°C 下反应 40 小时，将产物用丙酮溶解，无水乙醚沉淀出来，真空干燥，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 60 份干燥后溶于 20 份干燥的丙酮溶剂中，再加入 45 份甲基环己基甲烷二异氰酸酯，50 份二缩三乙二醇扩链剂，于温度 80°C 反应 10 小时，即获得多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（II）。

实施例 11

将 0.01 份甘油磷脂酰胆碱与 10 份经重蒸纯化的己内酯和经重结晶纯化的丙交酯混合、干燥后，再加入以交酯重量计为 1% 的金属锌粉催化剂混合，在真空度 100mmHg、温度 50°C 下干燥 24 小时，真空封管于 150°C 下反应 20 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 6 份干燥后溶于溶于 50 份干燥的二氯甲烷溶剂中，再加入 1 份 4, 4'-亚甲基双环己基甲烷二异氰酸酯，于温度 80°C 反应 5 小时，即获得多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（II）。

实施例 12

将 0.5 份甘油磷脂酰胆碱与 90 份经重结晶纯化的丙交酯混合、干燥后，再加入以丙交酯重量计为 0.5% 的正丁基镁催化剂混合，在真空度 50mmHg、温度 70°C 下干燥 22 小时，真空封管于 160°C 下反应 4 小时，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，将其 50 份干燥后溶于 10 份干燥的二氯甲烷溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入 5 份吡啶，并使体系冷却至 -20°C；再将聚酯等摩尔数的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 30 份干燥的三氯甲烷溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 2 小时；滴加完成后于温度 10°C 反应 30 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 5 份干燥的三氯甲烷将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 10 份干燥的三甲胺，加热至 60°C，反应 30 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，

加热到 70℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，乙醇洗涤，真空干燥，即获得纯化的两端基和单侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（I）。

实施例 13

将 0.1 份甘油磷脂酰胆碱与 100 份经重结晶纯化的乙交酯混合、干燥后，再加入以乙交酯重量计为 2%的硬脂酸锌催化剂混合，在真空度 1mmHg、温度 80℃ 下干燥 15 小时，真空封管于 120℃ 下反应 40 小时，将产物用丙酮溶解，无水乙醚沉淀出来，真空干燥，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 60 份干燥后溶于溶于 100 份干燥的二氯甲烷溶剂中，再加入 10 份 4, 4'-亚甲基双环己基甲烷二异氰酸酯，于温度 80℃ 反应 5 小时，即获得多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将多侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯 20 份干燥后溶于 20 份干燥的丙酮溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入 50 份 N,N,N',N'-四甲基乙二胺，并使体系冷却至-40℃；再将聚酯（I）摩尔数 1.3 倍的 2-氯-2-氧-1, 3, 2-二氧磷杂环戊烷溶于 50 份干燥的乙腈溶剂中的滴加到反应体系中，滴加时间为 6 小时；滴加完成后于温度 60℃ 反应 1 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 5 份干燥的三氯甲烷将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 15 份干燥的三甲胺，加热至 45℃，反应 60 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 70℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，乙醇洗涤，真空干燥，即获得纯化的两端基和多侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（III）。

实施例 14

将 0.5 份甘油磷脂酰胆碱与 90 份经重结晶纯化的丙交酯混合、干燥后，再加入以丙交酯重量计为 0.5%的正丁基镁催化剂混合，在真空度 50mmHg、温度 70℃ 下干燥 22 小时，真空封管于 160℃ 下反应 4 小时，将产物用丙酮溶解，无水乙醚沉淀出来，真空干燥，得到单侧链含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯；将其 30 份干燥后溶于 20 份干燥的四氢呋喃溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入 30 份三乙胺，并使体系冷却至-10℃；再将聚酯摩尔数 1.05 倍的 2-氯-2-氧-1, 3, 2-二氧磷杂环戊烷溶于 10 份干燥的二氯甲烷溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 1 小时；滴加完成后于温度 40℃ 反应 4 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 10 份干燥的乙腈将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 0.05 份干燥的三甲胺，加热至

35℃，反应 50 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 70℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，真空干燥，即获得纯化的端基和多侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（III）。

实施例 15

将由实施例 11 制备的 5 份多侧链型含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯干燥后，溶于 30 份干燥的四氢呋喃与 N,N-二甲基甲酰胺（1:1）混合有机溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入 1 份三乙胺，并使体系冷却至-50℃；再将聚酯摩尔数 1.2 倍的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 20 份干燥的四氢呋喃溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 1 小时；滴加完成后于温度 70℃反应 20 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 10 份干燥的乙腈将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 5 份干燥的三甲胺，加热至 80℃，反应 25 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 80℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并旋转蒸发除去溶剂后用二氯甲烷溶解，乙醚沉淀，过滤后真空干燥，即获得纯化的两端基和多侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（III）。

实施例 16

将由实施例 9 方法制备的 1 份多侧链型含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯干燥后，溶于 1 份干燥的 N,N-二甲基乙酰胺溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入 2 份（N,N-二甲氨基）吡啶，并使体系冷却至-17℃；再将聚酯摩尔数 1.1 倍的 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷溶于 1 份干燥的 1,1,2-三氯乙烷溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 0.25 小时；滴加完成后于温度 50℃反应 72 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 10 份干燥的乙腈将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 8 份干燥的三甲胺，加热至 100℃，反应 2 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 70℃将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并抽去溶剂后用四氢呋喃溶解，乙醚沉淀，过滤，乙醇洗涤，真空干燥，即获得纯化的两端基和多侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（III）。

实施例 17

将由实施例 10 方法制备的 50 份多侧链型磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯干燥后，溶于 100 份干燥的四氢呋喃溶剂，并加入配有滴液漏斗和搅拌器的三口瓶中；再加入 100 份三乙胺，并使体系冷却至 0℃；再将聚酯摩尔数 1.03 倍的 2-氯-2-氧-1,3,2-

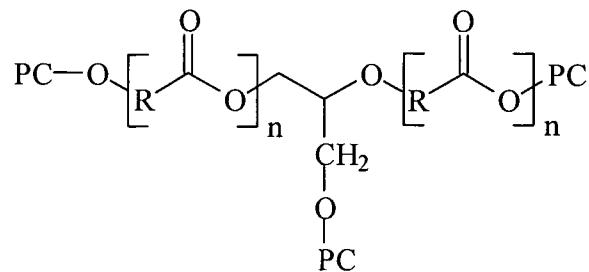
二氧磷杂环戊烷溶于 100 份干燥的乙腈溶剂中，滴加到反应体系中，滴加时间为 10 小时；滴加完成后于温度 100°C 反应 1 小时；过滤除去沉淀，减压旋转蒸发除去溶剂；加入 10 份干燥的乙腈将中间产物溶解，并将其转移至压力瓶中，再加入 25 份干燥的三甲胺，加热至 30°C，反应 72 小时；将体系降至室温，缓慢打开塞子，加热到 80°C 将残余三甲胺赶入浓硫酸中，并旋转蒸发除去溶剂后用二氯甲烷溶解，石油醚沉淀，过滤后真空干燥，即获得纯化的两端基和多侧链均含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯（III）。

权利要求

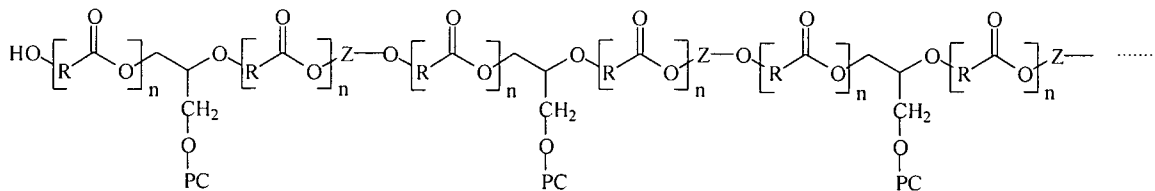
1、含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，该可生物降解聚酯为其主链，磷脂酰胆碱基团位于聚酯主链的端基和侧链或侧链上。

2、权利要求 1 的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，其平均分子量为 500-2000000，含有磷脂酰胆碱基团数目为 1-200。

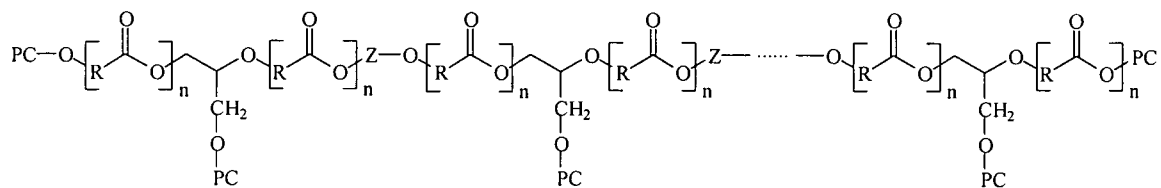
3、权利要求 1 或 2 的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯，其分子结构式为如下之一：



(I)

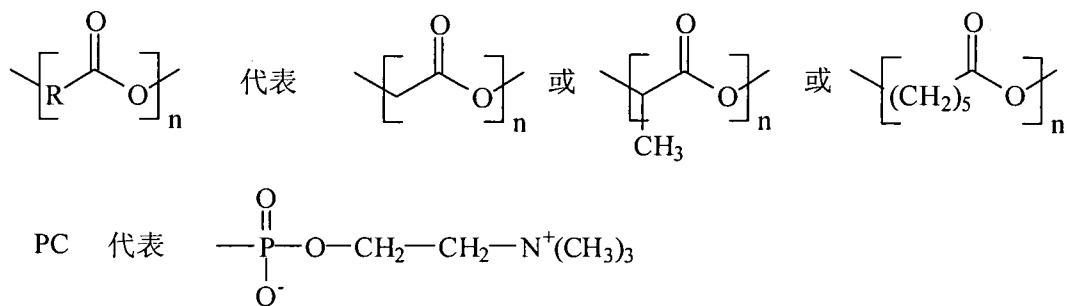


(II)



(III)

其中：



Z 代表下列情况：二异氰酸酯与生物降解磷脂酰胆碱聚酯的端羟基反应后的结构，或者二异氰酸酯与生物降解磷脂酰胆碱聚酯的端羟基和扩链剂的羟基或氨基反应后的结构，或者二异氰酸酯与扩链剂的羟基或氨基反应后的结构；n 为 ≥ 1 的自然数。

4、权利要求 3 的含磷脂酰胆碱基团的可生物降解聚酯的制备方法，其中分子结构式为 (I) 的含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯的制备方法包括：使带有两个羟基的磷脂酰胆碱与环状内酯反应后，与 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷反应得到中间产物，用三甲胺开环，从而获得分子结构式为 (I) 的含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯；

分子结构式为 (II) 的含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯的制备方法包括：使带有两个羟基的磷脂酰胆碱与环状内酯反应后，加入二异氰酸酯、扩链剂进行反应，从而获得多侧链含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯 (II)；

分子结构式为 (III) 的含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯的制备方法包括：使带有两个羟基的磷脂酰胆碱与环状内酯反应后，加入二异氰酸酯、扩链剂进行反应，以获得多侧链含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯，再与 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷反应得到中间产物，用三甲胺开环，从而获得分子结构式为 (III) 的含磷脂酰胆碱基团可生物降解聚酯。

5、权利要求 4 的制备方法，其特征在于该方法中所用的环状内酯为乙交酯、丙交酯、己内酯中的至少一种。

6、权利要求 4 或 5 的制备方法，其特征在于该方法中所用的催化剂为锡、锌、铝、镁、或其无机盐、有机盐和/或它们的氧化物中的至少一种。

7、权利要求 4 或 5 的制备方法，其特征在于该方法中所用的有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、氯乙烷、1,2-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1,1,2-四氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺和 N,N-二甲基乙酰胺中的至少一种。

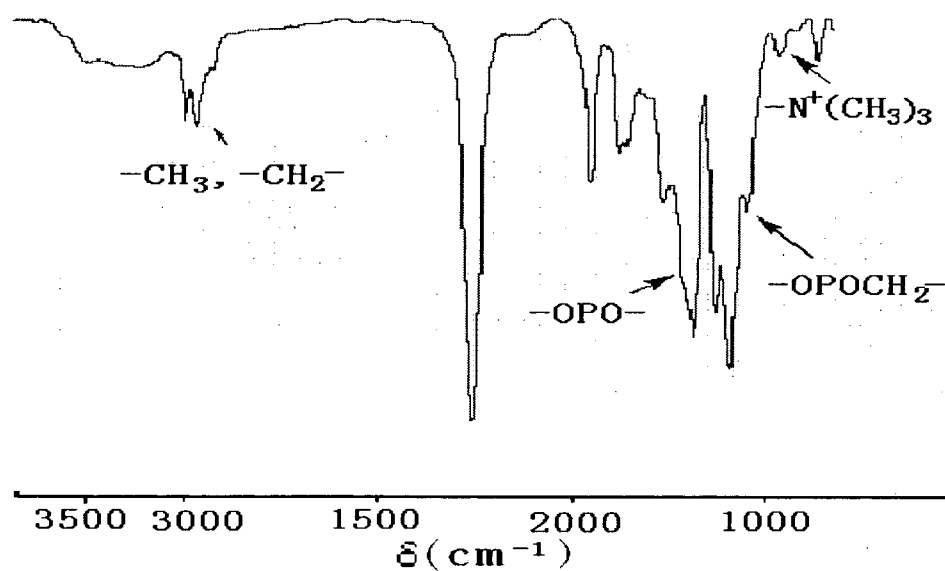
8、权利要求 6 的制备方法，其特征在于该方法中所用的有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、氯乙烷、1,2-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1,1,2-四氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,4-二氧六环中的至少一种。

9、权利要求 4 或 5 的制备方法，其特征在于该方法中所用的二异氰酸酯为异佛尔酮二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯、苯二亚甲基二异氰酸酯、甲基环己基二异氰酸酯、4,4'-亚甲基双环己基甲烷二异氰酸酯、六亚甲基二异氰酸酯中的任一种。

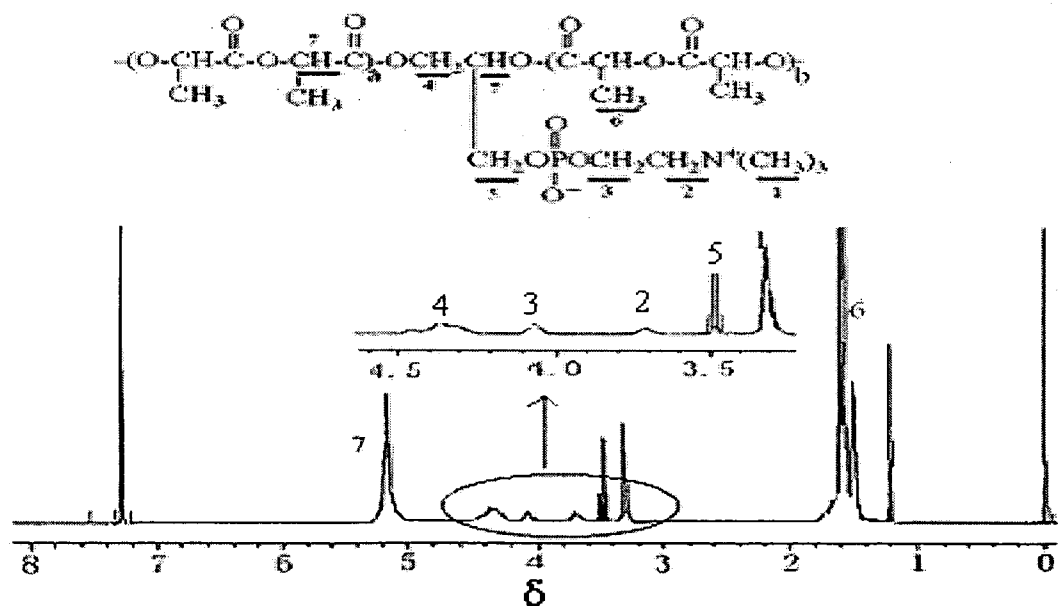
10、权利要求 8 的制备方法，其特征在于该方法中所用的二异氰酸酯为异佛尔酮二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯、苯二亚甲基二异氰酸酯、甲基环己基二异氰酸酯、4,4'-亚甲基双环己基甲烷二异氰酸酯、六亚甲基二异氰酸酯中的任一种。

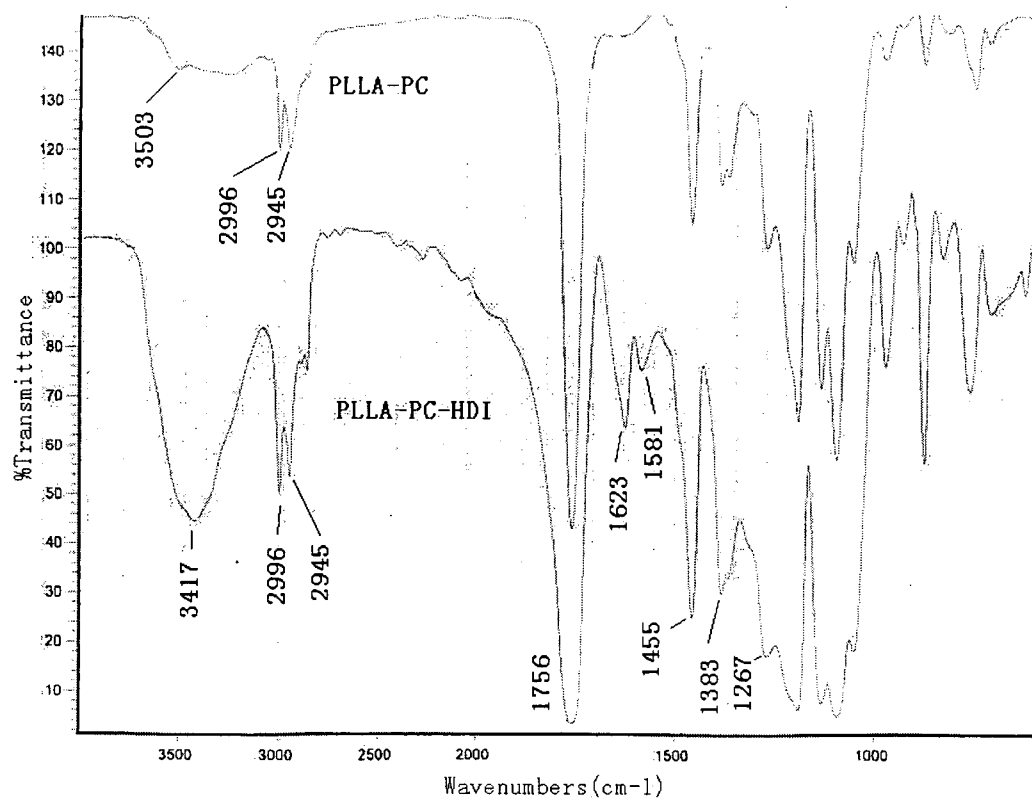
11、权利要求 4 或 5 的制备方法，其特征在于该方法中所用的扩链剂为含有羟基或氨基的二个官能团化合物中的任一种；所用的碱性试剂为 N,N,N',N'-四甲基乙二胺、吡啶、三乙胺、(N,N-二甲氨基)吡啶中的任一种。

12、权利要求 8 的制备方法，其特征在于该方法中所用的扩链剂为含有羟基或氨基的二个官能团化合物中的任一种；所用的碱性试剂为 N,N,N',N'-四甲基乙二胺、吡啶、三乙胺、(N,N-二甲氨基)吡啶中的任一种。



附图1 含磷脂酰胆碱基团的聚乳酸聚合物的红外图谱

附图2 含磷脂酰胆碱基团的聚乳酸聚合物 ^1H -NMR 图谱



附图3 含多侧链磷脂酰胆碱基团的聚乳酸聚合物的红外图谱

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/002316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**See extra sheet**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08G63, C08L67, A61K9, A61F2

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, PAJ, EPODOC, CNPAT, CNKI, +PHOSPHATIDYL+, LIPID, LACTIDE, CYCLIC W (DIESTER OR ESTER),
(poly)lactic acid, (poly)lactide, diglycolide, (poly)glycolic acid.**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2004021976A2(BOWDEN T), 18 Mar. 2004(18.03.2004), Claims 1-28, figures 1-6	1, 2
A	WO2006039369A1(ALZA CORP), 13 Apr. 2006(13.04.2006), claims	1-12
A	WO03075892A1(AUSBORN M), 18 Sept. 2003(18.09.2003), whole document	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 oct. 2007(31.10.2007)

Date of mailing of the international search report

15 Nov. 2007 (15.11.2007)

Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

TANG Shaohua

Telephone No. (86-10)62085637

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2007/002316

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2004021976A	18.03.2004	US20060147490A1	06.07.2006
		AU2003256217A	29.03.2004
		EP1546232A	29.06.2005
		JP2006503932T	02.02.2006
WO2006039369A	13.04.2006	AU2005292083A	13.04.2006
		US2006078624A	13.04.2006
		EP1812494A	01.08.2007
WO03075892A	18.09.2003	AU2003221497A	22.09.2003
		EP1485070A	15.12.2004
		JP2005519944T	07.07.2005
		US2005152980A	14.07.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/002316

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C08G63/08(2006.01)i

A61K 9/22(2006.01)n

A61F 2/00(2006.01)n

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2007/002316

A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C08G63, C08L67, A61K9, A61F2

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, PAJ, EPODOC, CNPAT, CNKI, +PHOSPHATIDYL+, LIPID, LACTIDE, CYCLIC W (DIESTER OR ESTER), (poly)lactic acid, (poly)lactide, diglycolide, (poly)glycolic acid. 磷脂酰胆碱, 类脂, 环状酯, 乙醇酸, 乙交酯, 丙交酯, 乳酸,

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO2004021976A2(BOWDEN T), 18.3 月 2004(18.03.2004) 权利要求 1-28, 附图 1-6	1, 2
A	WO2006039369A1(ALZA CORP), 13.4 月 2006(13.04.2006) 权利要求	1-12
A	WO03075892A1(AUSBORN M), 18.9 月 2003(18.09.2003) 全文	1-12

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

31.10 月 2007(31.10.2007)

国际检索报告邮寄日期

15.11 月 2007 (15.11.2007)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

唐少华

电话号码: (86-10) 62085637

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/002316

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2004021976A	18.03.2004	US20060147490A1	06.07.2006
		AU2003256217A	29.03.2004
		EP1546232A	29.06.2005
		JP2006503932T	02.02.2006
WO2006039369A	13.04.2006	AU2005292083A	13.04.2006
		US2006078624A	13.04.2006
		EP1812494A	01.08.2007
WO03075892A	18.09.2003	AU2003221497A	22.09.2003
		EP1485070A	15.12.2004
		JP2005519944T	07.07.2005
		US2005152980A	14.07.2005

主题的分类:

C08G63/08(2006.01)i

A61K 9/22(2006.01)n

A61F 2/00(2006.01)n