



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111683694 A

(43)申请公布日 2020.09.18

(21)申请号 201880088603.8

(22)申请日 2018.12.21

(30)优先权数据

2017905177 2017.12.22 AU

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.08.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2018/051381 2018.12.21

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/119057 EN 2019.06.27

(71)申请人 宝利诺沃生物材料有限公司

地址 澳大利亚维多利亚

(72)发明人 蒂莫西·格雷姆·摩尔

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 宋珂 庞东成

(51)Int.Cl.

A61L 27/18(2006.01)

A61L 31/06(2006.01)

A61L 27/44(2006.01)

A61L 27/58(2006.01)

B32B 27/40(2006.01)

B32B 5/18(2006.01)

C08J 5/18(2006.01)

A61F 2/02(2006.01)

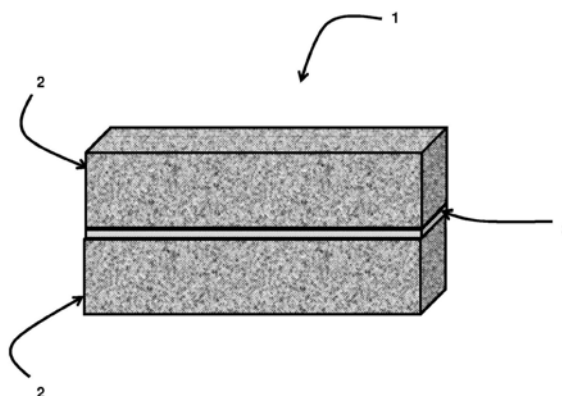
权利要求书6页 说明书24页 附图5页

(54)发明名称

组织修复层积体

(57)摘要

提供了包含至少两个可生物降解的聚氨酯泡沫层和聚氨酯结构层的组织修复层积体。可生物降解的聚氨酯源自可生物降解的多元醇。层积体在体内条件下抗收缩,并具有所需的机械性能,例如高拉伸强度。层积体可用于例如组织或肌肉壁缺陷的修复。



1. 一种组织修复层积体,其包括:
 - (a) 两个以上可生物降解的聚氨酯泡沫层;和
 - (b) 一个或多个聚氨酯结构层;其中,所述聚氨酯结构层位于所述泡沫层之间;并且其中,所述泡沫层包括配置用于细胞浸润的孔隙结构。
2. 如权利要求1所述的组织修复层积体,其中,所述结构层聚氨酯是热塑性的。
3. 如权利要求1或2所述的组织修复层积体,其中,所述结构层聚氨酯是可生物降解的。
4. 如权利要求1至3中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述泡沫层聚氨酯是热固性的。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述组织修复层积体在体内条件下在10天之后在任何一个表面区域中收缩小于20%,或者小于15%,或者小于10%,或者小于5%。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述泡沫层的厚度为约0.1mm至约10mm,或者约0.2mm至约5mm,或者约0.3mm至约3mm,或者约0.3mm至约2mm。
7. 如权利要求1至6中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述结构层的厚度为约20 μ m至约1000 μ m,或约50 μ m至约500 μ m,或约50 μ m至约400 μ m。
8. 如权利要求1至6中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述泡沫层的厚度为约0.3mm至约1mm,并且所述结构层的厚度为约100 μ m至约300 μ m。
9. 如权利要求1至8中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯泡沫层的平均孔径大于50 μ m,或者大于75 μ m,或者大于100 μ m,或者大于200 μ m,或者大于300 μ m,或者大于400 μ m。
10. 如权利要求1至9中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯泡沫层的平均孔径大于75 μ m,优选为约100至300 μ m。
11. 如权利要求1至10中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯泡沫层在ASTM F1635的条件下降解,使得所述泡沫层的质量在一年以内、或11个月以内、或10个月以内、或9个月以内、或8个月以内、或7个月以内、或6个月以内、或5个月以内、或4个月以内、或3个月以内、或2个月以内、或1个月以内的时间内减少10%至90%。
12. 如权利要求3至11中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯结构层在ASTM F1635的条件下降解,使得所述聚氨酯的数均分子量(M_n)在一年以内、或11个月以内、或10个月以内、或9个月以内、或8个月以内、或7个月以内、或6个月以内、或5个月以内、或4个月以内、或3个月以内、或2个月以内、或1个月以内的时间内减少10%至90%。
13. 如权利要求1所述的组织修复层积体,其中,所述结构层聚氨酯是可生物降解的并且是热塑性的;
 - 其中,所述聚氨酯泡沫层的平均孔径为100至300 μ m;
 - 其中,所述泡沫层的厚度为约0.3mm至约3mm;并且
 - 其中,所述结构层的厚度为约100 μ m至约300 μ m。
14. 如权利要求1至13中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述层积体具有以下特征中的任意一项或多项:
 - (i) 缝合保持强度大于20N,或大于25N,或大于30N,或大于35N;

(ii) 极限抗拉强度大于20N/cm,或大于25N/cm,或大于30N/cm,或大于35N/cm,或大于40N/cm;

(iii) 圆球顶破强度大于100N/cm,或大于125N/cm,或大于150N/cm,或大于175N/cm,或大于200N/cm;

(iv) 抗撕裂性大于10N,或大于15N,或大于20N。

15. 如权利要求1至14中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯泡沫源自一种或多种可生物降解的多元醇和一种或多种异氰酸酯。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯泡沫源自一种或多种可生物降解的多元醇与一种或多种不可生物降解的多元醇的混合物和一种或多种异氰酸酯。

17. 如权利要求15或16所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇是聚酯多元醇。

18. 如权利要求15至17中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述泡沫源自一种或多种分子量小于或等于约2000道尔顿、或小于或等于约1500道尔顿、或小于或等于约1300道尔顿的可生物降解的多元醇。

19. 如权利要求14至17中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇的分子量为约200至约2,000道尔顿,或约200至约1,500道尔顿,或约200至约1,300道尔顿,或约600至约1500道尔顿,或约900至约1300道尔顿。

20. 如权利要求15至19中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇的分子量小于或等于约10,000道尔顿,或小于或等于约8,000道尔顿,或小于或等于约6,000道尔顿,或小于或等于约4,000道尔顿,或小于或等于约2,000道尔顿,或小于或等于约1,500道尔顿,或小于或等于约1,000道尔顿,或小于或等于约800道尔顿道尔顿,或小于或等于约600道尔顿,或小于或等于约500道尔顿,或小于或等于约400道尔顿,或小于或等于约350道尔顿,或小于或等于约300道尔顿。

21. 如权利要求15至20中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇的分子量小于500道尔顿,或小于400道尔顿,或小于350道尔顿,或小于300道尔顿。

22. 如权利要求15至21中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇源自一种或多种多元醇引发剂和一种或多种羧基酸、二酸或环状酯及其组合。

23. 如权利要求15至22中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇源自一种或多种多元醇引发剂和至少一种羧基酸。

24. 如权利要求15至23中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇源自一种或多种多元醇引发剂和至少一种二酸。

25. 如权利要求15至24中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇源自一种或多种多元醇引发剂和至少一种环状酯。

26. 如权利要求15至25中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇源自一种或多种多元醇引发剂、至少一种羧基酸和至少一种二酸。

27. 如权利要求15至26中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇源自一种或多种多元醇引发剂、至少一种羧基酸和至少一种环状酯。

28. 如权利要求15至27中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元

醇源自一种或多种多元醇引发剂、至少一种二酸和至少一种环状酯。

29. 如权利要求15至28中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇源自一种或多种多元醇引发剂、至少一种羟基酸、至少一种二酸和至少一种环状酯。

30. 如权利要求22至29中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述一种或多种多元醇引发剂是季戊四醇、三羟甲基丙烷、甘油、1,4-丁二醇、乙二醇、山梨糖醇、葡萄糖、蔗糖、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、戊二醇、肌醇、六亚甲基二醇、庚二醇、辛二醇、壬二醇、癸二醇、十二烷二醇、2-乙基-1,3-己二醇(EHD)、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇(TMPD)、1,4-环己烷二甲醇、二乙二醇、二丙二醇及其组合。

31. 如权利要求22所述的组织修复层积体,其中,所述羟基酸选自1-乳酸、d-乳酸、d,1-乳酸、扁桃酸、苯基乳酸、羟基丁酸、羟基戊酸或乙醇酸及其组合。

32. 如权利要求22所述的组织修复层积体,其中,所述环状酯选自 ϵ -己内酯、乙交酯、丙交酯、扁桃酸酯和 ρ -二氧环己酮及其组合。

33. 如权利要求22所述的组织修复层积体,其中,所述二酸选自草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、十一碳二酸、十二碳二酸、十三碳二酸和十六碳二酸及其组合。

34. 如权利要求15至33中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述可生物降解的多元醇通过开环聚合反应和/或缩合反应来制备。

35. 如权利要求15至33中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述泡沫还源自一种或多种不可生物降解的多元醇,例如聚醚多元醇。

36. 如权利要求35所述的组织修复层积体,其中,所述聚醚多元醇选自乙氧基化甘油、丙氧基化甘油、乙氧基化甘油-co-丙氧基化甘油、乙氧基化甘油-丙氧基化甘油嵌段共聚物、乙氧基化季戊四醇、丙氧基化季戊四醇和丙氧基化三羟甲基丙烷中的一种或多种。

37. 如权利要求35或36所述的组织修复层积体,其中,所述一种或多种不可生物降解的多元醇的分子量小于或等于约2000道尔顿,或小于或等于约1500道尔顿,或小于或等于约1300道尔顿。

38. 如权利要求35至37中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述不可生物降解的多元醇的分子量为约200至约2,000道尔顿,或约200至约1,500道尔顿,或约200至约1,300道尔顿,或约600至约1500道尔顿,或约900至约1300道尔顿。

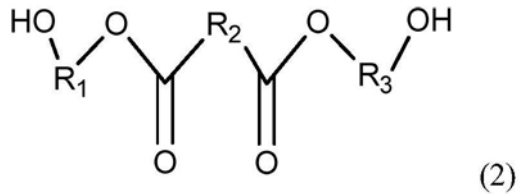
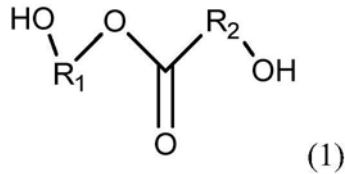
39. 如权利要求35至38中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述不可生物降解的多元醇的分子量小于或等于约10,000道尔顿,或小于或等于约8,000道尔顿,或小于或等于约6,000道尔顿,或小于或等于约4,000道尔顿,或小于或等于约2,000道尔顿,或小于或等于约1,500道尔顿,或小于或等于约1,000道尔顿,或小于或等于约800道尔顿,或小于或等于约600道尔顿,或小于或等于约500道尔顿,或小于或等于约400道尔顿,或小于或等于约350道尔顿,或小于或等于约300道尔顿。

40. 如权利要求35至39中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述不可生物降解的多元醇的分子量小于500道尔顿,或小于400道尔顿,或小于350道尔顿,或小于300道尔顿。

41. 如权利要求1至40中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯结构层源自一种或多种多元醇、一种或多种异氰酸酯和一种或多种扩链剂。

42. 如权利要求1至41中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯结构层源自:

式 (1) 或式 (2) 表示的一种或多种扩链剂



其中, R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自可选地具有取代基的 C_{1-20} 亚烷基和可选地具有取代基的 C_{2-20} 亚烯基;

一种或多种脂肪族聚酯多元醇;和

一种或多种脂肪族二异氰酸酯。

43. 如权利要求1至42中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述结构层聚氨酯的熔点为 45°C 至 190°C 。

44. 如权利要求1至43中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述结构层聚氨酯包括取向的聚氨酯。

45. 如权利要求1至44中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述结构层聚氨酯包括双轴取向的聚氨酯。

46. 如权利要求44或45所述的组织修复层积体,其中,所述取向的聚氨酯是经退火的。

47. 如权利要求1至46中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯结构层的数均分子量(M_w)为至多200,000道尔顿,或至多150,000道尔顿,或至多100,000道尔顿,或至多60,000道尔顿,或至多40,000道尔顿,或至多20,000道尔顿。

48. 如权利要求1至47中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯结构层的数均分子量(M_w)为2,000至200,000道尔顿,或5,000至150,000道尔顿,或10,000至100,000道尔顿,或20,000至100,000道尔顿,或2,000至60,000道尔顿,或2,000至40,000道尔顿,或2,000至20,000道尔顿。

49. 如权利要求1至48中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯结构层的多分散度(M_w/M_n)为1.0至4.0,或1.0至3.5,或1.5至3.0,或1.0至2.0。

50. 如权利要求41至49中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述多元醇的分子量为约200至约2,000道尔顿,或约200至约1,500道尔顿,或约200至约1300道尔顿。

51. 如权利要求41至49中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述多元醇的分子量小于或等于约10,000道尔顿,或小于或等于约8,000道尔顿,或小于或等于约6,000道尔顿,或小于或等于约4,000道尔顿,或小于或等于约2,000道尔顿,或小于或等于约1,500道尔顿,或小于或等于约1,000道尔顿,或小于或等于约800道尔顿,或小于或等于约600道尔顿,或小于或等于约500道尔顿,或小于或等于约400道尔顿,或小于或等于约350道尔顿,或小于或等于约300道尔顿。

52. 如权利要求51所述的组织修复层积体,其中,所述多元醇的分子量小于500道尔顿,

或小于400道尔顿,或小于350道尔顿,或小于300道尔顿。

53. 如权利要求41至52中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述多元醇包括聚酯多元醇。

54. 如权利要求53所述的组织修复层积体,其中,所述聚酯多元醇源自一种或多种二醇引发剂和一种或多种羟基酸、二酸或环状酯及其组合。

55. 如权利要求54所述的组织修复层积体,其中,所述一种或多种二醇引发剂选自由乙二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,4-丁二醇、戊二醇、六亚甲基二醇、庚二醇、辛二醇、壬二醇、癸二醇、十二烷二醇、2-乙基-1,3-己二醇(EHD)、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇(TMPD)、1,4-环己烷二甲醇、二乙二醇、二丙二醇及其组合组成的组。

56. 如权利要求54所述的组织修复层积体,其中,所述二酸选自由草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、十一碳二酸、十二碳二酸、十三碳二酸以及十六碳二酸及其组合组成的组。

57. 如权利要求54所述的组织修复层积体,其中,所述羟基酸选自由L-乳酸、D-乳酸、D,L-乳酸、扁桃酸、苯基乳酸、羟基丁酸、羟基戊酸或乙醇酸及其组合组成的组。

58. 如权利要求54所述的组织修复层积体,其中,所述环状酯选自由 ϵ -己内酯、乙交酯、丙交酯、扁桃酸酯和 ρ -二氧环己酮及其组合组成的组。

59. 如权利要求41至58中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述结构层聚氨酯还包含在体内条件下不可水解降解的一种或多种脂肪族多元醇扩链剂。

60. 如权利要求59所述的组织修复层积体,其中,所述脂肪族多元醇扩链剂在其主链中不包含酯官能团。

61. 如权利要求59所述的组织修复层积体,其中,所述一种或多种脂肪族多元醇扩链剂是具有至多30个碳原子的烷烃二醇,例如乙二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,4-丁二醇、戊二醇、六亚甲基二醇、庚二醇、壬二醇、十二烷二醇、2-乙基-1,3-己二醇(EHD)、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇(TMPD)、1,6-己二醇、1,4-环己烷二甲醇、二乙二醇、二丙二醇及其混合物。

62. 如权利要求41至61中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述脂肪族二异氰酸酯选自由4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯(HMDI)、1,6-己烷二异氰酸酯(HDI)、1,4-丁烷二异氰酸酯(BDI)、L-赖氨酸二异氰酸酯(LDI)、2,4,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯、乙基-L-赖氨酸二异氰酸酯(ELDI)、甲基-L-赖氨酸二异氰酸酯(MLDI)及其混合物组成的组。

63. 如权利要求41至62中任一项所述的组织修复层积体,其中,式(1)和(2)的 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自可选地具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基和可选地具有取代基的 C_{2-6} 亚烯基。

64. 如权利要求41至63中任一项所述的组织修复层积体,其中,式(1)或式(2)的扩链剂选自由羟基-乙酸3-羟基丙基酯、6-羟基-己酸2-羟基乙基酯、6-羟基-己酸4-羟基丁基酯、乙二醇琥珀酸二酯二醇、乙二醇富马酸二酯二醇、乙醇酸-乙二醇二聚体、乳酸-乙二醇二聚体及其混合物组成的组。

65. 如权利要求41至64中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯包含硬链段和软链段,并且所述聚氨酯的硬链段含量(%HS)为2至100重量%,或5至80重量%,或10至70重量%。

66. 如权利要求41至65中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯包含硬链段

和软链段,并且所述聚氨酯的软链段含量(%SS)为至少25%,或至少40%。

67. 如权利要求41至65中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述聚氨酯包含硬链段和软链段,并且所述聚氨酯的硬链段含量(%HS)小于60%,优选为30%至60%。

68. 如权利要求66或67所述的组织修复层积体,其中,所述硬链段的不可降解长度的分子量为100至10,000道尔顿,或200至5,000道尔顿,或400至2,000道尔顿,或200至1,000道尔顿,或200至700道尔顿,或320至700道尔顿。

69. 如权利要求1至68中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述一个或多个结构层包含一个或多个开口。

70. 如权利要求1至68中任一项所述的组织修复层积体,其中,所述层积体包含延伸穿过所述泡沫和结构层的一个或多个开口。

71. 权利要求44至68中任一项所述的组织修复层积体的制备方法,其包括以下步骤:

- (a) 提供取向结构层,所述结构层具有相反面对的第一和第二主表面;
- (b) 在所述结构层的第一主表面上施加第一聚氨酯泡沫层;
- (c) 在所述结构层的第二主表面上施加第二聚氨酯泡沫层;
- (d) 使用超声焊接将所述泡沫层和所述结构层结合在一起。

72. 权利要求1至68中任一项所述的组织修复层积体的制备方法,其包括以下步骤:

- (a) 熔融压制聚氨酯以形成结构层,所述结构层具有相反面对的第一和第二主表面;
- (b) 在所述结构层的第一主表面上施加第一聚氨酯泡沫层;和
- (c) 通过对所述结构层的第二主表面施加热量将所述泡沫层和所述结构层熔合在一起;
- (d) 在所述结构层的第二主表面上施加第二聚氨酯泡沫层。

73. 权利要求1至70中任一项所述的组织修复层积体在组织或肌肉壁缺陷的修复中的用途。

74. 一种修复组织或肌肉壁缺陷的方法,其包括提供权利要求1至70中任一项所述的组织修复层积体并将所述层积体固定至所述缺陷。

组织修复层积体

技术领域

[0001] 本公开涉及组织修复层积体,特别是可用于疝气修复的组织修复层积体。层积体包括适当地配置用于细胞浸润的可生物降解的聚氨酯泡沫。

背景技术

[0002] 当器官推过将器官保持在适当位置的肌肉或组织的缺陷处时,就会发生疝气,例如,肠道可能会突破腹壁的薄弱区域。疝气最常见于腹壁,但也发生在身体的其他部位,例如大腿上部、鼠蹊部和肚脐。腹股沟(鼠蹊部)、食管裂孔(横隔膜)、肚脐、腹部和切口疝气通常通过外科手术治疗。

[0003] 疝气修复通常涉及使用加固手段,该手段在本领域中通常称为“网片(mesh)”,该网片可为该部位提供强度并减少复发的可能性。

[0004] 源自可生物降解和不可生物降解的材料合成网片和生物网片都已得到利用。已经使用了多种构造体,包括织造的、编织的、非织造的和膨胀的。实例包括聚丙烯、PTFE、聚酯和源自人或猪的真皮基质。

[0005] 就网片强度而言,不同类型的疝气有不同的要求。可以通过腹腔镜以及开腹手术引入网片。

[0006] 疝气修复网片的分类方法之一是按重量分类。例如:

[0007] 超轻 $\leq 35\text{g}/\text{m}^2$

[0008] 轻C $35\text{-}70\text{g}/\text{m}^2$

[0009] 标准C $70\text{-}140\text{g}/\text{m}^2$

[0010] 重C $\geq 140\text{g}/\text{m}^2$

[0011] 通常,生物来源的基质相对较重且更坚固,并且重量可高达约 $300\text{g}/\text{m}^2$ 。此外,ePTFE(膨胀PTFE)的使用重量高达 $400\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0012] 网片的使用被认为可以大大减少疝气复发的可能性,大概降低至少一半。然而,当其确实发生时,由于网片在体内的不充分固定或收缩所致,经常在网片的边缘处发生复发性疝气。轻质网片的使用由于其柔性和移动的增加而可能导致更高的复发风险。疝气复发的其他已知风险因素包括术后感染、皮下积液和血肿。

[0013] 三分之二的复发发生在三年后,这表明手术错误不太可能是复发的唯一原因,胶原蛋白合成缺陷可能同样重要。由于对合成的I型和III型胶原蛋白的比例有影响的异物的引入,所有网片均会引起生物学反应。该比例的变化可能会影响修复过程中形成的组织的拉伸强度和机械稳定性,并可能增加复发的风险。

[0014] 在题为“Evidence Compendium for the Davol Hernia Repair Portfolio”的小册子中,Bard指出以下内容:

[0015] • 据估计,美国每年进行超过一百万例疝气修复,由于风险因素(例如,年龄、肥胖、腹部手术)增加,预计会上升。

[0016] • 腹股沟疝气的复发率为1.2%到约7%,腹壁疝气的复发率为4%到6%;第一次

修复后的复发率提高到23.8%。

[0017] • 腹壁疝气修复后的感染率已显示为4%至16%。

[0018] • 由于改善了患者的预后,目前超过80%的腹壁疝气修复使用网片产品。

[0019] • 网片修复与缝合修复相比,在腹壁疝气修复(2.7%vs.8.2%)和腹股沟修复(减少50%至75%)中降低了复发的风险。

[0020] 网片的收缩是由于在网片周围形成疤痕组织而发生。疤痕组织可收缩至伤口之前表面积的大约60%,或更多。

[0021] 由于疤痕组织的形成,重质网片因较小的孔径而更易于收缩。

[0022] 通常,具有较大孔径的较轻网片伴有较少的收缩,并且疝气复发有时归因于使用表面积太小而不能在体内收缩的网片。

[0023] 鉴于前述内容,需要一种用于疝气修复的改进的装置,其包括以下一个或多个特征:

[0024] • 适合于细胞浸润的孔隙率

[0025] • 强度

[0026] • 体内收缩最小化

[0027] • 受控的可生物降解性。

[0028] 本说明书中对任何在先出版物(或从其衍生的信息)或任何已知事实的提及均不是也不应被视为承认、或认可、或以任何形式暗示在先出版物(或从其衍生的信息)或已知事实构成本说明书所涉及的技术领域的公知常识的一部分。

发明内容

[0029] 在第一方面,本公开提供了一种多层组织修复层积体,其包括:

[0030] (a) 两个以上可生物降解的聚氨酯泡沫层;和

[0031] (b) 一个或多个聚氨酯结构层;

[0032] 其中,所述聚氨酯结构层位于所述泡沫层之间;并且

[0033] 其中,所述泡沫层包括配置用于细胞浸润的孔隙结构。

[0034] 本公开的组织修复层积体可具有许多优点,包括以下一项或多项:

[0035] • 层积体在体内基本上抵抗收缩;

[0036] • 泡沫层能够使组织整合;

[0037] • 层积体具有高机械强度;

[0038] • 层积体是合成的而不是生物的;

[0039] • 层积体的制造过程基本上不影响泡沫层的组织向内生长能力;和

[0040] • 层积体可以随时间而降解,因此无需手术取出。

[0041] 泡沫层可包含热固性聚氨酯或可包含热塑性聚氨酯。优选地,泡沫层包括热固性聚氨酯。优选地,泡沫层包括交联聚氨酯。

[0042] 结构层可以包含热固性聚氨酯或可以包含热塑性聚氨酯。优选地,结构层包括热塑性聚氨酯。

[0043] 结构层可包含可生物降解的聚氨酯或不可降解的聚氨酯。优选地,结构层是可生物降解的聚氨酯。可以将结构层设计成以与泡沫层不同的速率或以基本上相同的速率降

解。

[0044] 如本文所用,术语“可生物降解”通常是指在活生物体/组织的正常运转中被分解的能力,优选被分解为无害的、无毒的或生物相容的产物。

[0045] 在一些实施方式中,泡沫层可比结构层更快地降解。

[0046] 组织修复层积体可包含以下任何一项或多项特征:

[0047] (i) 缝合保持强度大于20N,或大于25N,或大于30N,或大于35N

[0048] (ii) 极限抗拉强度大于20N/cm,或大于25N/cm,或大于30N/cm,或大于35N/cm,或大于40N/cm

[0049] (iii) 圆球顶破强度大于50N/cm,或大于100N/cm,或大于125N/cm,或大于150N/cm,或大于175N/cm,或大于200N/cm;和

[0050] (iv) 抗撕裂性大于10N,或大于15N,或大于20N。

[0051] 在体内条件下10天后,该组织修复层积体可在任何单个表面区域中独立地收缩小于20%,或小于15%,或小于10%,或小于5%。

[0052] 在体内条件下20天后,或在体内条件下60天后,或在体内条件下90天后,或在体内条件下120天后,或在体内条件下200天后,或在体内条件下1年后,或在体内条件下2年后,组织修复层积体可在任何单个表面区域中独立地收缩小于20%,或小于15%,或小于10%,或小于5%。

[0053] 泡沫层的厚度可独立地为约0.1mm至约10mm,或约0.2mm至约5mm,或约0.3mm至约3mm,或约0.3mm至约2mm。泡沫层的厚度可独立地小于约10mm,或小于约6mm,或小于约4mm,或小于约2mm,或小于约1mm,或小于约0.5mm。

[0054] 优选地,泡沫层可独立地具有0.3mm至约3mm的厚度。

[0055] 结构层的厚度可以独立地为约20 μ m至约1000 μ m,或约50 μ m至约500 μ m,或约50 μ m至约400 μ m。

[0056] 在一些实施方式中,泡沫层的厚度可以为约0.3mm至约3mm,并且结构层的厚度可以为约50 μ m至约400 μ m。

[0057] 在一些实施方式中,泡沫层的厚度可以为约0.5mm至约2mm,并且结构层的厚度可以为约100 μ m至约300 μ m。

[0058] 在一些实施方式中,泡沫层的厚度可以为约0.3mm至约1mm,并且结构层的厚度可以为约100 μ m至约300 μ m。

[0059] 在一些实施方式中,泡沫层的泡沫可以独立地是非网状泡沫。在一些实施方式中,泡沫层的泡沫可以独立地是网状泡沫。泡沫层的泡沫优选具有互连孔隙。优选地,泡沫层的泡沫是非网状泡沫。

[0060] 如本文所用,术语“非网状”聚氨酯泡沫是指未经历使用化学品(如碱溶液)、热量(如氢和氧的受控燃烧)或溶剂的制造后步骤来去除孔窗的聚氨酯泡沫。

[0061] 在一些实施方式中,泡沫的密度可以为3g/100ml至12g/100ml,或者4g/100ml至10g/100ml,或者5g/100ml至8g/100ml。

[0062] 在一些实施方式中,泡沫的孔隙率可以大于50%,或大于75%,或为80%至95%,或为95%至99.9%。希望在保持其他机械规格的同时,孔隙率应尽可能高。如果孔隙率太低,则孔隙可能不会互连。如果孔隙率太高,则泡沫的结构完整性可能在力学上受到损害。

[0063] 在一些实施方式中,泡沫的平均孔径可以大于50 μm ,或大于75 μm ,或大于100 μm ,或大于200 μm ,或为100至600 μm ,或为100至400 μm 。

[0064] 在一些实施方式中,泡沫的平均孔径为50至600 μm ,或60至600 μm ,或70至600 μm ,或75至400 μm ,或75至300 μm ,或100至300 μm 。

[0065] 优选地,泡沫的平均孔径大于75 μm ,优选为100至300 μm 。

[0066] 在一些实施方式中,组织修复层积体的重量可以为50至800 g/m^2 ,或100至600 g/m^2 ,或200至500 g/m^2 。

[0067] 在一些实施方式中,组织修复层积体包括两个泡沫层和单个结构层。

[0068] 在一些实施方式中,组织修复层积体包括三个泡沫层和两个结构层。

[0069] 设想了其他组合,只要结构层位于泡沫层之间,例如四个泡沫层和三个结构层等。

[0070] 在一些实施方式中,组织修复层积体可包括设置在泡沫和结构层之间的一个或多个其他层。所述一个或多个其他层可以是粘合剂层。

[0071] 在一些实施方式中,所述结构层中的一个或多个可以是多孔的。孔隙率可通过在构造层积体之前在结构层中引入一个或多个开口来赋予。优选地,开口的尺寸被设置成允许细胞液例如从一个泡沫层流到另一泡沫层。在一些实施方式中,开口促进组织通过开口的生长。

[0072] 在一些实施方式中,整个层积体可具有开口。可以在层积体组装之后引入开口。开口可提供穿过整个层积体结构(包括泡沫层和结构层)的导管。

[0073] 有利地,开口可以允许泡沫层之间的组织桥接。在结构开始降解后,这种组织桥接有助于提供结构完整性以进行修复。因此,在结构层开始降解后,两个泡沫层可以保持在一起。

[0074] 在一些实施方式中,开口的尺寸可以为约0.1mm至约5mm,优选为1mm至5mm。

[0075] 泡沫层

[0076] 可生物降解的聚氨酯泡沫层可以在活生物体内被生物降解为生物相容性降解产物。

[0077] 聚氨酯泡沫层可以是体内可降解的。聚氨酯泡沫层可以是在约35 $^{\circ}\text{C}$ 至约42 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下可降解的。

[0078] 聚氨酯泡沫层可通过水解而降解。聚氨酯泡沫层可通过酯官能团的水解而降解。

[0079] 泡沫层多元醇

[0080] 聚氨酯泡沫可以源自一种或多种可生物降解的多元醇和一种或多种异氰酸酯。或者,聚氨酯泡沫可源自一种或多种可生物降解的多元醇与一种或多种不可生物降解的多元醇的混合物和一种或多种异氰酸酯。优选地,可生物降解的多元醇是聚酯多元醇。

[0081] 泡沫可以源自一种或多种分子量小于或等于约2000道尔顿、或小于或等于约1500道尔顿、或小于或等于约1300道尔顿的可生物降解的多元醇。

[0082] 所述可生物降解的多元醇的分子量可以为约200至约2,000道尔顿,或约200至约1,500道尔顿,或约200至约1300道尔顿,或约600至约1500道尔顿,或约900至约1300道尔顿。

[0083] 所述可生物降解的多元醇的分子量可以小于或等于约10,000道尔顿,或小于或等于约8,000道尔顿,或小于或等于约6,000道尔顿,或小于或等于约4,000道尔顿,或小于或

等于约2,000道尔顿,或小于或等于约1,500道尔顿,或小于或等于约1,000道尔顿,或小于或等于约800道尔顿,或小于或等于约600道尔顿,或小于或等于约500道尔顿,或小于或等于约400道尔顿,或小于或等于约350道尔顿,或小于或等于约300道尔顿。

[0084] 所述可生物降解的多元醇的分子量可以小于500道尔顿,或小于400道尔顿,或小于350道尔顿,或小于300道尔顿。

[0085] 所述可生物降解的多元醇可以在20℃和大气压下处于液态。或者,所述可生物降解的多元醇可以在20℃和大气压下处于固态。在一些实施方式中,所述多元醇可以在20℃下为固体和液体的混合物形式。

[0086] 可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂和一种或多种羟基酸、二酸或环状酯及其组合。

[0087] 在一些实施方式中,可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂和至少一种羟基酸。

[0088] 在一些实施方式中,可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂和至少一种二酸。

[0089] 在一些实施方式中,可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂和至少一种环状酯。

[0090] 在一些实施方式中,可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂、至少一种羟基酸和至少一种二酸。

[0091] 在一些实施方式中,可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂、至少一种羟基酸和至少一种环状酯。

[0092] 在一些实施方式中,可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂、至少一种二酸和至少一种环状酯。

[0093] 在一些实施方式中,可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂、至少一种羟基酸、至少一种二酸和至少一种环状酯。

[0094] 所述一种或多种多元醇引发剂可以是季戊四醇、三羟甲基丙烷、甘油、1,4-丁二醇、乙二醇、山梨糖醇、葡萄糖、蔗糖、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、戊二醇、肌醇、六亚甲基二醇、庚二醇、辛二醇、壬二醇、癸二醇、十二烷二醇、2-乙基-1,3-己二醇(EHD)、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇(TMPD)、1,4-环己烷二甲醇、二乙二醇、二丙二醇及其组合。

[0095] 羟基酸的非限制性实例包括1-乳酸、d-乳酸、d,1-乳酸、扁桃酸、苯基乳酸、羟基丁酸、羟基戊酸或乙醇酸及其组合。

[0096] 环状酯的非限制性实例包括 ϵ -己内酯、乙交酯、丙交酯、扁桃酸酯和 ρ -二氧环己酮及其组合。可生物降解的多元醇可通过开环聚合反应或缩合反应制备。

[0097] 二酸的非限制性实例包括草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、十一碳二酸、十二碳二酸、十三碳二酸以及十六碳二酸及其组合。

[0098] 所述可生物降解的多元醇可以通过开环聚合反应和/或缩合反应来制备。

[0099] 所述一种或多种不可生物降解的多元醇可以是聚醚多元醇。所述聚醚多元醇可以是乙氧基化甘油、丙氧基化甘油、乙氧基化甘油-co-丙氧基化甘油、乙氧基化甘油-丙氧基化甘油嵌段共聚物、乙氧基化季戊四醇、丙氧基化季戊四醇和丙氧基化三羟甲基丙烷中的一种或多种。

[0100] 所述一种或多种不可生物降解的多元醇的分子量可小于或等于约2000道尔顿,或小于或等于约1500道尔顿,或小于或等于约1300道尔顿。

[0101] 所述不可生物降解的多元醇的分子量可以为约200至约2,000道尔顿,或约200至约1,500道尔顿,或约200至约1300道尔顿,或约600至约1500道尔顿,或约900至约1300道尔顿。

[0102] 所述不可生物降解的多元醇的分子量可以小于或等于约10,000道尔顿,或小于或等于约8,000道尔顿,或小于或等于约6,000道尔顿,或小于或等于约4,000道尔顿,或小于或等于约2,000道尔顿,或小于或等于约1,500道尔顿,或小于或等于约1,000道尔顿,或小于或等于约800道尔顿,或小于或等于约600道尔顿,或小于或等于约500道尔顿,或小于或等于约400道尔顿,或小于或等于约350道尔顿,或小于或等于约300道尔顿。

[0103] 所述不可生物降解的多元醇的分子量可以小于500道尔顿,或小于400道尔顿,或小于350道尔顿,或小于300道尔顿。

[0104] 可生物降解的多元醇使泡沫具有可生物降解性。多元醇可以使用高比例的引发剂(或起始剂)通过缩合聚合或开环聚合来制备以控制分子量。引发剂的量可以为1摩尔引发剂/200g多元醇至1摩尔引发剂/5000g多元醇,或者1摩尔引发剂/500g多元醇至1摩尔引发剂/2000g多元醇。用于引发剂的合适单体的非限制性实例包括季戊四醇(4臂)、三羟甲基丙烷(3臂)、甘油(3臂)、1,4-丁二醇(2臂)、肌醇(6臂)。可以使用引发剂的混合物。可以使用多元醇的混合物。可能优选的是使成分数量最少。但是,在某些情况下,使用超过一种多元醇或超过两种可能是有利的。多元醇的羟基官能度可以为2以上。当大量使用仅具有单羟基官能度的多元醇时,可能不会产生足够的泡沫。但是,可以使用少量来调节泡沫的性质,例如,添加几个百分点的具有长链亲脂性链的单羟基化合物可影响泡沫的疏水性/亲水性。

[0105] 可以通过改变可生物降解的多元醇与不可生物降解的多元醇的比例来控制泡沫层的降解速率。通过从配方中减少或消除不可生物降解的多元醇,可以产生更快降解的泡沫层,这在某些应用中可能是期望的。由于不同酯键的水解速率的动力学差异,单体选择也可能影响降解速率。

[0106] 可生物降解和不可生物降解的多元醇在组织修复层积体的泡沫层中具有不同的功能。不可生物降解的多元醇可选自聚醚多元醇,例如乙氧基化甘油、丙氧基化甘油和乙氧基化甘油-co-丙氧基化甘油。这种不可生物降解的多元醇可以通过引入不可生物降解官能来稳定泡沫。此外,它们可以提供通过例如乙氧基化物/丙氧基化物含量来控制亲水/疏水平衡的机制。它们还可以通过降低玻璃化转变温度(Tg)来改善泡沫回弹力。

[0107] 可生物降解的多元醇可以在比不可生物降解的多元醇更低的分子量下为固体,例如,分子量为500的聚己内酯二醇在室温下为固体,而聚丙二醇则保持液态至更高的分子量。高分子量的不可生物降解的液体多元醇可以充当“填充剂”,以减少异氰酸酯含量,从而降低泡沫制备过程中因过度放热反应而焦化的可能性。

[0108] 可生物降解的多元醇可以源自一种或多种多元醇引发剂和至少一种羟基酸和/或环状酯。在不可生物降解的聚醚未能充分降低Tg的情况下,可生物降解的多元醇可能有助于降低Tg。多元醇可以是基于ε-己内酯和乙醇酸或乳酸中的一种的3臂的甘油引发的多元醇。CL:(LA和/或GA)的量可能会影响玻璃化转变以及降解时间。更多的己内酯会降低Tg并增加降解时间。分子量可以是800-1200道尔顿。分子量可以低到足以变成液体,但高到足以

不需要大量异氰酸酯进行反应以避免焦烧。

[0109] 泡沫层异氰酸酯

[0110] 制备泡沫层的聚氨酯可以源自一种或多种可生物降解的多元醇和一种或多种异氰酸酯。得到泡沫的异氰酸酯官能团与羟基和其他异氰酸酯反应性官能团的摩尔比(异氰酸酯指数)可以小于或等于1.0,或小于或等于0.9,或小于或等于0.8,或小于或等于0.7,或小于或等于0.6。异氰酸酯指数可以为0.4至1.0,或者0.6至0.9。

[0111] 聚氨酯泡沫可以源自多元醇和异氰酸酯,基于多元醇和异氰酸酯的总重量,异氰酸酯含量(即,NC0官能团的含量)小于20重量%、或小于19重量%、或小于18重量%、或小于17重量%、或小于16重量%、或小于15重量%、或小于14重量%、或小于13重量%、或小于12重量%、或小于11重量%、或小于10重量%、或小于9重量%、或小于8重量%。基于多元醇和异氰酸酯的总重量,泡沫的异氰酸酯含量可以为5%至20%,或8%至17%,或11%至14%。

[0112] 通常认为脂肪族异氰酸酯(例如乙基赖氨酸二异氰酸酯(ELDI))的降解产物比芳香族二异氰酸酯的降解产物具有更高的生物相容性。因此,诸如六亚甲基二异氰酸酯(HDI)和ELDI等异氰酸酯可能是特别合适的。也可以使用异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI),但可能赋予较高的玻璃化转变温度,这可能导致泡沫变硬。可以使用异氰酸酯的组合,并且在某些情况下可能是优选的,例如,可以通过HDI和IPDI的组合来调节玻璃化转变。三甲基六亚甲基二异氰酸酯、1,4-丁烷二异氰酸酯、甲基赖氨酸二异氰酸酯(MLDI)和通常用于聚氨酯合成的其他异氰酸酯也可以是合适的。

[0113] 降低异氰酸酯指数会导致泡沫层变软和变弱,从而使降解更快。增大异氰酸酯指数可能会增加降解时间,但会导致泡沫层更牢固。

[0114] 可生物降解的聚氨酯泡沫是有利的,因为它可以被设计为包含回弹性、抗过早降解性、抗收缩性、防止过多的酸性降解产物、生物相容性、受控的吸水率、与其他聚氨酯层的相容性以及合成过程中易于掺入添加剂的性质。泡沫可以是软的并且适应于期望的形状。

[0115] 泡沫可被设计为以特定速率降解。它们可以被设计为将结构完整性保持超过例如三个月或更长时间,或者它们可以被设计为将结构完整性保持低至例如几天,甚至一两天。

[0116] 在ASTM F1635的条件下,聚氨酯泡沫层可降解,使得泡沫层的质量在一年以内的时间内减少约10%至约90%。

[0117] 或者,泡沫层的质量可以在11个月以内、或10个月以内、或9个月以内、或8个月以内、或7个月以内、或6个月以内、或5个月以内、或4个月以内、或3个月以内、或2个月以内或1个月以内的时间内减少约10%至约90%。

[0118] 在ASTM F1635的条件下,降解速率可以通过改变聚氨酯泡沫的成分的性质和比例来控制。因此,可以将聚氨酯设计成在特定时间内降解。这在提供在特定时间内部分、完全或基本上完全降解的材料方面是有利的,例如,当不再需要聚氨酯泡沫层的功能方面时。

[0119] 这在将聚氨酯用于体内应用的情况下特别有用,因为聚氨酯可能不需要通过手术从患者体内取出。

[0120] 泡沫的降解速率可通过改变可生物降解的多元醇与不可生物降解的多元醇的比例或通过选择单体来控制。通过从配方中减少或消除不可生物降解的多元醇,可以产生更快降解的材料,这在某些应用中可能是期望的。

[0121] 泡沫可源自至少一种预聚物,其可通过使一种或多种可生物降解的多元醇和/或一种或多种多元醇引发剂与一种或多种多异氰酸酯接触而制备。多元醇引发剂的非限制性实例是例如季戊四醇、三羟甲基丙烷、甘油、1,4-丁二醇和肌醇、乙二醇、山梨糖醇、葡萄糖、蔗糖、1,2-丙二醇及其混合物。泡沫可以源自这样形成的预聚物和其他多异氰酸酯的混合物。基于这些成分的总重量,泡沫可包含小于50重量%的预聚物和大于50重量%的多异氰酸酯。基于这些成分的总重量,泡沫可包含小于30重量%的预聚物和大于70重量%的多异氰酸酯。以这种方式制备的泡沫可有利地具有高强度和细孔结构。

[0122] 所述泡沫可以源自分子量小于或等于约1300道尔顿的可生物降解的多元醇,以及多异氰酸酯,基于多元醇和多异氰酸酯的总重量,所述多异氰酸酯的异氰酸酯(NCO)含量小于20重量%、或小于19重量%、或小于18重量%、或小于17重量%、或小于16重量%、或小于15重量%、或小于14重量%、或小于13重量%、或小于12重量%、或小于11重量%、或小于10重量%、或小于9重量%、或小于8重量%。

[0123] 泡沫可源自可生物降解的多元醇和不可生物降解的多元醇(其中,可生物降解的多元醇的分子量小于或等于约1300道尔顿)以及源自多元醇和多异氰酸酯,基于多元醇和多异氰酸酯的总重量,所述多异氰酸酯的异氰酸酯(NCO)含量小于20重量%、或小于19重量%、或小于18重量%、或小于17重量%、或小于16重量%、或小于15重量%、或小于14重量%、或小于13重量%、或小于12重量%、或小于11重量%、或小于10重量%、或小于9重量%、或小于8重量%。

[0124] 所述泡沫可以源自分子量小于或等于约1300道尔顿的可生物降解的多元醇,以及多异氰酸酯,基于多元醇和多异氰酸酯的总重量,所述多异氰酸酯的异氰酸酯(NCO)含量小于20重量%、或小于19重量%、或小于18重量%、或小于17重量%、或小于16重量%、或小于15重量%、或小于14重量%、或小于13重量%、或小于12重量%、或小于11重量%、或小于10重量%、或小于9重量%、或小于8重量%,并且异氰酸酯官能团与羟基和其他异氰酸酯反应性官能团的摩尔比(异氰酸酯指数)小于或等于1.0。

[0125] 泡沫可源自可生物降解的多元醇和不可生物降解的多元醇(其中,可生物降解的多元醇的分子量小于或等于约1300道尔顿)以及源自多元醇和多异氰酸酯,基于多元醇和多异氰酸酯的总重量,所述多异氰酸酯的异氰酸酯(NCO)含量小于20重量%、或小于19重量%、或小于18重量%、或小于17重量%、或小于16重量%、或小于15重量%、或小于14重量%、或小于13重量%、或小于12重量%、或小于11重量%、或小于10重量%、或小于9重量%、或小于8重量%,并且异氰酸酯官能团与羟基和其他异氰酸酯反应性官能团的摩尔比(异氰酸酯指数)小于或等于1.0。

[0126] 可以将聚氨酯泡沫技术和组织工程领域中已知的各种添加剂添加到泡沫中。这些添加剂可以在泡沫合成期间或之后添加。在某些情况下,添加剂可在泡沫合成期间反应并共价地并入泡沫中。示例性添加剂包括抗微生物剂、增塑剂、开孔剂、抗氧化剂、抗静电剂、催化剂、填料、阻燃剂、软化剂/增韧剂、泡孔控制剂、脱模剂、稳定剂、填充剂、染料、颜料、颜料分散剂、溶剂、麻醉剂、细胞、酶、蛋白质、生长因子、生长抑制剂、止血剂和生物活性剂(如药物)。添加剂可以或不可以通过化学键合到泡沫上。

[0127] 催化剂

[0128] 在聚氨酯合成领域中已知有许多催化剂可用于制备本公开的聚氨酯。在组合物的

制备中可以使用各种催化剂,这些可以提供不同的属性。例如,二月桂酸二丁基锡(DBTL)、辛酸亚锡和胺类催化剂,例如DABCO。还已知铋、锌和钛类催化剂可有效催化氨基甲酸酯形成并显示出低毒性。COSCAT Z-22是锌类催化剂,并且是可以使用的具有低毒性且可提供有效结果的催化剂的实例。含有汞和铅的催化剂是有效的,但被认为是有毒的(非生物相容性),因此不合适。已知催化剂的组合是有效的。还希望催化剂量的最小化。

[0129] 表面活性剂

[0130] 表面活性剂(稳定剂、发泡剂)的功能是帮助防止泡沫中的气泡在反应过程中形成时破裂,这允许气泡上升并产生稳定的泡沫,其然后可以固化。

[0131] 表面活性剂可以是硅氧烷-醚共聚物、氟-醚共聚物或包含疏水部分和亲水部分的其他两亲性化合物。有许多专门为聚氨酯泡沫开发的商用表面活性剂。用量为整个配方的0.01质量%至1.5质量%。优选的量为配方的0.01%至0.20%。最合适的量取决于表面活性剂的分子量、组成和类型,以及配方的其余部分——有些配方可能更疏水,有些可能更亲水,因此可能需要不同量的稳定化。可用的表面活性剂可以是简单的嵌段共聚物和刷型共聚物。对于技术人员而言,明确的是改变表面活性剂的浓度并确定哪种浓度对稳定泡沫层最有效。

[0132] 发泡剂

[0133] 泡沫可通过本领域已知的任何方法发泡。发泡剂可以在泡沫形成过程中产生和/或可以作为一种或多种其他成分添加。可以在配方中使用水与异氰酸酯反应,从而形成脲键和CO₂气体。CO₂气体会产生气泡并吹出泡沫。例如,温度、混合和表面活性剂的选择都可能影响气泡的大小(泡孔大小)。商业上,聚氨酯泡沫的孔径范围从微孔(低密度鞋底)到开孔大孔泡沫(例如在过滤器或泡沫床垫中)。通过在整个配方中使用0.1重量%至4重量%的水,优选1.0重量%至1.5重量%的水,可以获得期望的孔隙率。这导致适当水平的发泡。较少的水导致较致密的泡沫。较高量的水可能有用,但是存在机械性能受到负面影响和变得可能发生焦烧的限制。

[0134] 戊烷和其他低沸点烃类也适合作为发泡剂。由于不存在水,以这种方式生产的泡沫可以有利地不含脲。理想地,不存在水减少了配方中反应所需的异氰酸酯的量,这因此减少了生产泡沫时产生的热量。这在大规模制备中特别有利,在大规模制备中,反应热可能更难以从泡沫中消散。

[0135] 泡沫层可独立地以任何组合包含本文公开的特征中的任何一个或多个。

[0136] 泡沫层聚氨酯的制备

[0137] 泡沫可以简单地通过一锅法制备。所有成分可以在加热或不加热的情况下合并和混合,泡沫将产生并固化。或者,可以通过本领域众所周知的任何连续或半连续方法制备泡沫。

[0138] 在一个实施方式中,首先用多异氰酸酯处理一种或多种多元醇或多元醇引发剂以形成预聚物。该预聚物又用其他成分处理,从而形成泡沫。在另一个实施方式中,可以使用除用于形成预聚物之外的其他多异氰酸酯。

[0139] 在另一个实施方式中,除多异氰酸酯成分以外的所有成分混合在一起形成一个部分。然后加入多异氰酸酯从而开始反应。这是有利的,因为两个部分在混合在一起之前都是稳定的。

[0140] 泡沫可以在无溶剂的工艺中制备。

[0141] 泡沫可以有利地通过一锅法分批程序制备,其可以不需要分离或纯化中间体材料。泡沫可以由低成本原料制备。

[0142] 网状化

[0143] 在某些情况下,使泡沫网状化可能是有利的。网状化导致泡孔窗的除去,从而增加了开孔材料的数量。当需要流体输送时,这可能是有利的。这可以在特殊的腔室(网状腔室)中进行,在该腔室中将氢和氧引入泡沫并点燃以破坏和去除任何孔窗。

[0144] 可以在泡沫混合物中加入开孔剂,以例如在发泡过程中破坏孔隙结构,从而产生具有天然海绵结构的泡沫。开孔剂可能会降低泡沫的紧密度和收缩率,得到具有相互连接的孔隙的尺寸稳定的泡沫。例如,在Szycher, M, Szycher's Handbook of Polyurethanes, CRC Press, New York, N.Y., 9-6 to 9-8 (1999)中讨论了聚氨酯泡沫的开孔剂和其他反应成分。适合使用的开孔剂包括粉末化的具有约1至22个碳原子的长链脂肪酸的二价金属盐。硬脂酸的二价金属盐,例如硬脂酸钙和硬脂酸镁,是开孔剂的实例。树脂混合物中开孔剂的浓度可以为约0.1重量%至7.0重量%或约0.3重量%至1重量%。

[0145] 生物活性剂

[0146] 可将生物活性剂可选地添加到泡沫混合物中。如本文所用,术语“生物活性”通常是针对影响主体中的生物或化学事件的试剂、分子或化合物。

[0147] 结构层

[0148] 结构层可以由多于一层组成。例如,结构层可以是两个以上的相同或不同聚氨酯的片的层积体。

[0149] 在一些实施方式中,结构层聚氨酯包括取向的聚氨酯。

[0150] 在一些实施方式中,取向的聚氨酯包括双轴取向的聚氨酯。

[0151] 在一些实施方式中,将取向的聚氨酯退火。

[0152] 结构层应足够柔性以符合泡沫层的形状。结构层可以由一个或多个聚氨酯层组成。

[0153] 结构层可以是可生物降解的或不可生物降解的。

[0154] 结构层可以是纤维的织造或非织造层,例如可以通过电纺丝获得。

[0155] 可以通过熔融压制来形成结构层。

[0156] 可以通过流延膜来形成结构层。

[0157] 结构层可以沿一个方向或沿两个方向进行取向。

[0158] 结构层为组织修复层积体提供强度。在优选的实施方式中,取向的结构层为组织修复层积体提供高强度。

[0159] 厚度为50至400 μm 的结构层在强度(随厚度增加)、渗透性(随厚度减少)和处理(随着厚度增加而变硬)之间提供了良好的平衡。另外,如果结构层太厚,则结构层的质量与泡沫层的质量相比可能变得太高。

[0160] 组织修复层积体可包括位于泡沫层和结构层之间的生物相容和/或可生物降解的粘合剂。

[0161] 在其他实施方式中,可以不使用粘合剂,并且可以将结构层直接熔合到泡沫层上。

[0162] 结构层聚氨酯

下处于固态。

[0179] 多元醇可以源自一种或多种二醇引发剂和一种或多种羟基酸、二酸或环状酯及其组合。

[0180] 在一个实施方式中,多元醇可以源自一种或多种二醇引发剂和至少一种羟基酸。

[0181] 在一个实施方式中,多元醇可以源自一种或多种二醇引发剂和至少一种二酸。

[0182] 在一个实施方式中,多元醇可以源自一种或多种二醇引发剂和至少一种环状酯。

[0183] 在一个实施方式中,多元醇可以源自一种或多种二醇引发剂、至少一种羟基酸和至少一种二酸。

[0184] 在一个实施方式中,多元醇可以源自一种或多种二醇引发剂、至少一种羟基酸和至少一种环状酯。

[0185] 在一个实施方式中,多元醇可以源自一种或多种二醇引发剂、至少一种二酸和至少一种环状酯。

[0186] 在一个实施方式中,多元醇可以源自一种或多种二醇引发剂、至少一种羟基酸、至少一种二酸和至少一种环状酯。

[0187] 所述一种或多种二醇引发剂的非限制性实例包括乙二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,4-丁二醇、戊二醇、六亚甲基二醇、庚二醇、辛二醇、壬二醇、癸二醇、十二烷二醇、2-乙基-1,3-己二醇(EHD)、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇(TMPD)、1,4-环己烷二甲醇、二乙二醇、二丙二醇及其组合。二酸的非限制性实例包括草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、十一碳二酸、十二碳二酸、十三碳二酸和十六碳二酸及其组合。羟基酸的非限制性实例包括L-乳酸、D-乳酸、D,L-乳酸、扁桃酸、苯基乳酸、羟基丁酸、羟基戊酸或乙醇酸及其组合。环状酯的非限制性实例包括 ϵ -己内酯、乙交酯、丙交酯、扁桃酸酯和 ρ -二氧环己酮及其组合。多元醇可以通过开环聚合反应或缩合反应或通过开环聚合反应和缩合反应两者来制备。

[0188] 结构层扩链剂

[0189] 在一些实施方式中,式(1)和(2)的 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自可选地具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基和可选地具有取代基的 C_{2-6} 亚烯基。

[0190] 术语“可选地具有取代基”是指基团可以或不可以进一步取代有选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、卤素 C_{1-6} 烷基、卤素 C_{2-6} 烯基、卤素 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、卤素 C_{1-6} 烷氧基、卤素烯氧基、硝基、硝基 C_{1-6} 烷基、硝基 C_{2-6} 烯基、硝基 C_{2-6} 炔基、硝基杂环基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 烯基氨基、 C_{2-6} 炔基氨基、酰基、烯基酰基、炔基酰基、酰基氨基、二酰基氨基、酰氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰氧基、杂环基、杂环氧基、杂环基氨基、卤代杂环基、 C_{1-6} 烷基磺苯基、烷氧碳酰、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、酰硫基和含磷基团等的一个或多个基团。优选的可选的取代基是甲基、乙基、丙基、丁基和苯基。

[0191] 式(1)或式(2)的扩链剂优选为羟基-乙酸3-羟基丙基酯、6-羟基-己酸2-羟基乙基酯、6-羟基-己酸4-羟基丁基酯、乙二醇琥珀酸二酯二醇、乙二醇富马酸二酯二醇、乙醇酸-乙二醇二聚体、乳酸-乙二醇二聚体及其混合物。

[0192] 式(1)或式(2)的扩链剂可以由一种或多种二醇和一种或多种羟基酸和/或环状酯制备。

[0193] 所述一种或多种二醇的非限制性实例包括乙二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,4-

丁二醇、戊二醇、六亚甲基二醇、庚二醇、辛二醇、壬二醇、癸二醇、十二烷二醇、2-乙基-1,3-己二醇 (EHD)、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇 (TMPD)、1,4-环己烷二甲醇、二乙二醇、二丙二醇及其组合。羟基酸的非限制性实例包括L-乳酸、D-乳酸、D,L-乳酸、扁桃酸、苯基乳酸、羟基丁酸、羟基戊酸或乙醇酸及其组合。环状酯的非限制性实例包括 ϵ -己内酯、乙交酯、丙交酯、扁桃酸酯和 ρ -二氧环己酮及其组合。

[0194] 聚氨酯可进一步包含一种或多种在体内条件下不可水解降解的脂肪族多元醇扩链剂。例如,聚氨酯可进一步包含一种或多种在其主链中不包含酯官能团的二醇扩链剂。优选地,不可降解扩链剂是具有至多30个碳原子的烷烃二醇,例如乙二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,4-丁二醇、戊二醇、六亚甲基二醇、庚二醇、壬二醇、十二烷二醇、2-乙基-1,3-己二醇 (EHD)、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇 (TMPD)、1,6-己二醇、1,4-环己烷二甲醇、二乙二醇、二丙二醇及其混合物。

[0195] 结构层二异氰酸酯

[0196] 脂肪族二异氰酸酯优选为4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯 (HMDI)、1,6-己烷二异氰酸酯 (HDI)、1,4-丁烷二异氰酸酯 (BDI)、L-赖氨酸二异氰酸酯 (LDI)、乙基-L-赖氨酸二异氰酸酯 (ELDI)、甲基-L-赖氨酸二异氰酸酯 (MLDI)、2,4,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯、其他类似的二异氰酸酯及其混合物。

[0197] 通常认为脂肪族异氰酸酯(例如乙基赖氨酸二异氰酸酯 (ELDI))的降解产物比芳香族二异氰酸酯的降解产物具有更高的生物相容性。因此,诸如六亚甲基二异氰酸酯 (HDI)和ELDI等异氰酸酯可能是特别合适的。也可以使用异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI)。可以使用异氰酸酯的组合,在某些情况下可能是优选的——例如,可以通过HDI和IPDI的组合来调节玻璃化转变。三甲基六亚甲基二异氰酸酯、1,4-丁烷二异氰酸酯、甲基赖氨酸二异氰酸酯 (MLDI)和通常用于聚氨酯合成的其他异氰酸酯也可能是合适的。

[0198] 结构层聚氨酯降解

[0199] 聚氨酯可以包含硬链段和软链段。硬链段与软链段的比例影响聚氨酯的熔点。

[0200] 聚氨酯的硬链段含量(%HS)(即,源自式(1)或式(2)的扩链剂和异氰酸酯的成分的总含量,以重量百分比表示)可以为2至100重量%,或5至80重量%,或10至70重量%。

[0201] 聚氨酯的软链段含量(%SS)(即,源自聚酯多元醇的成分的重量百分比)可以为5%至98%,并且在一些实施方式中,为至少25%或至少40%。

[0202] 在一些实施方式中,聚氨酯包含硬链段和软链段,其中,聚氨酯的硬链段含量(%HS)小于60%,优选为30%至60%。

[0203] 聚氨酯中式(1)或式(2)的扩链剂的量可以变化以改变硬链段中连续氨基甲酸酯的不可降解长度。例如,硬链段的不可降解长度的分子量可以为100至10,000道尔顿,或200至5,000道尔顿,或400至2,000道尔顿,或200至700道尔顿,或320至700道尔顿。

[0204] 在ASTM F1635的条件下,结构层聚氨酯可以降解,使得聚氨酯的数均分子量(M_n)降低和/或结构层的质量在一年以内的时间内降低10%至90%。

[0205] 结构层聚氨酯可以是体内可降解的。聚氨酯可以是在35至42°C的温度下可降解的。

[0206] 作为另选,在ASTM F1635的条件下,结构层聚氨酯的数均分子量(M_n)和/或结构层的质量在11个月以内、或10个月以内、或9个月以内、或8个月以内、或7个月以内、或6个月以

内、或5个月以内、或4个月以内、或3个月以内、或2个月以内、或1个月以内的时间内可以减少10%至90%。

[0207] 在ASTM F1635的条件下,降解速率可以通过改变聚氨酯成分的性质和比例来控制。因此,可以将聚氨酯设计成在特定时间内降解。这在提供在特定时间内部分、完全或基本上完全降解的材料方面是有利的,例如,当不再需要聚氨酯的功能方面时。

[0208] 熔点

[0209] 结构层的聚氨酯的熔点可以为60°C至190°C。熔点可以为60°C至180°C,或60°C至170°C,或60°C至160°C,或60°C至150°C,或60°C至140°C,或60°C至130°C,或60°C至120°C,或60°C至110°C,或60°C至100°C,或60°C至100°C,或60°C至90°C,或60°C至80°C,或60°C至70°C。

[0210] 当发生明显的熔化转变时,可以通过差示扫描量热法测定熔点。也可以使用本领域技术人员已知的其他技术,例如动态机械热分析。

[0211] 层积体的制备

[0212] 可以通过热和压力的组合将结构层层积到泡沫层上。

[0213] 可以将结构层层积到泡沫层上,以使材料之间基本上没有间隙(例如,气泡)。

[0214] 泡沫层和结构层可以具有基本上相等的长度和宽度尺寸。结构层的长度和/或宽度尺寸可以小于或大于泡沫层。

[0215] 泡沫层可具有相同或不同的长度和/或宽度尺寸。

[0216] 结构层可以具有相同的长度和宽度尺寸。

[0217] 泡沫层可以具有相同或不同的厚度。

[0218] 结构层可以具有相同或不同的厚度。

[0219] 通过施加热量或压力或热量和压力的组合,经由材料之间的相互作用,可以将结构层层积到泡沫层上。作为另选,结构层可以共价结合到泡沫层。在另选和/或其他的实施方式中,可以根据上述实施方式中的任何一个,借助于合适的粘合剂将结构层层积到泡沫层。

[0220] 因此,在本公开的另一方面,提供了一种制备组织修复层积体的方法,该方法包括以下步骤:

[0221] (a) 熔融压制聚氨酯以形成结构层,所述结构层具有相反面对的第一和第二主表面;

[0222] (b) 在所述结构层的第一主表面上施加第一聚氨酯泡沫层;和

[0223] (c) 通过对所述结构层的第二主表面施加热量将所述泡沫层和所述结构层熔合在一起;

[0224] (d) 在所述结构层的第二主表面上施加第二聚氨酯泡沫层。

[0225] 在一些实施方式中,步骤(c)和(d)可以同时进行。

[0226] 在一些实施方式中,步骤(a)至(d)可以例如通过使用压延工艺而同时进行。

[0227] 熔融压制可以在100至200°C的温度下进行。

[0228] 熔融压制可以在至多30t的压力下进行。

[0229] 熔融压制可以在两个平滑片之间进行。尽管可以接受一定程度的表面纹理化,但是片材可以是基本上光滑的。熔融压制可以在两个PTFE片(例如玻璃纤维增强的PTFE片)之

间进行。

[0230] 可以在不施加压力的情况下进行熔合。

[0231] 可以通过向结构层的第二主表面施加热量来进行熔合,例如通过将第二主表面暴露于100至200°C的温度。

[0232] 熔合可以执行5秒到5分钟的时间,优选15秒到90秒。

[0233] 作为另选,可以通过喷涂或铺展将结构层施加到泡沫层上。

[0234] 在其他实施方式中,可以通过本领域已知的其他热处理方法(例如,浇铸挤出和吹膜挤出)来形成结构层。

[0235] 在其他实施方式中,可通过加热或使用溶剂或使用超声手段进行压延将泡沫粘合或熔合到结构层上。

[0236] 因此,可以通过超声焊接将结构层结合到泡沫层。这是将使用取向结构层的层结合的特别有用的方法。

[0237] 因此,在本公开的另一方面,提供了一种制备组织修复层积体的方法,该方法包括以下步骤:

[0238] (a) 提供取向结构层,所述结构层具有相反面对的第一和第二主表面;

[0239] (b) 在所述结构层的第一主表面上施加第一聚氨酯泡沫层;

[0240] (c) 在所述结构层的第二主表面上施加第二聚氨酯泡沫层;和

[0241] (d) 使用超声焊接将所述泡沫层和所述结构层结合在一起。

[0242] 可以利用各种粘合剂将结构层固定到泡沫层上。粘合剂层可以是融合层或不连续层。合适的粘合剂包括但不限于溶剂类粘合剂、乳胶粘合剂、压敏粘合剂、热熔粘合剂和反应性粘合剂,例如可生物降解或不可生物降解的热固性聚氨酯反应性混合物。合适的压敏粘合剂包括但不限于由丙烯酸类、天然乳胶、丁苯橡胶和再生橡胶制成的压敏粘合剂。合适的热熔粘合剂包括但不限于聚酰胺、聚烯烃和聚(乙烯-co-乙酸乙烯酯)。

[0243] 在一个实施方式中,结构层本身可以是粘合剂。在其他实施方式中,可以不使用粘合剂,而是将结构层直接熔化到泡沫层上。

[0244] 在本公开的另一方面,提供了如本文所公开的组织修复层积体在组织或肌肉壁缺陷的修复中的应用。

[0245] 在本公开的另一个方面,提供了一种修复组织或肌肉壁缺陷的方法,其包括:

[0246] 提供如本文所公开的组织修复层积体;

[0247] 将层积体固定到所述缺陷。

[0248] 在另一方面,提供了一种在有此需要的受试者中修复组织损伤的方法。该方法包括通过手术将本文公开的组织修复层积体植入受试者中组织损伤的部位。

[0249] 损伤可包括例如疝气、腹壁疝气、肩袖损伤、盆腔器官脱垂或泌尿妇科损伤。损伤的部位可以是例如软组织、间充质组织、腹膜内组织、肩袖组织、骨盆组织或泌尿妇科组织。腹膜内组织可以是例如腹壁组织。肩袖组织可以是例如肩袖肌腱。骨盆组织可以是例如膀胱组织。泌尿妇科组织可以是例如尿道组织。因此,例如,该方法可以包括通过手术将组织修复层积体植入受试者中疝气(例如腹壁疝气)的部位,例如腹膜内组织,例如腹壁组织。同样例如,该方法可以包括通过手术将组织修复层积体(例如肩袖修复层积体)植入受试者中肩袖损伤的部位,例如肩袖组织,例如肩袖肌腱。同样例如,该方法可以包括通过手术将组

织修复层积体(例如骨盆器官脱垂修复层积体)植入受试者的骨盆器官脱垂的部位,例如骨盆组织,例如膀胱组织。同样例如,该方法可以包括通过手术将组织修复层积体(例如泌尿妇科重建层积体)植入受试者中泌尿妇科损伤的部位,例如泌尿妇科组织,例如尿道组织。

[0250] 组织修复层积体还可用于在诸如腹部成形术、乳房重建、中线闭合、侧面闭合、疝气修复、直肠后疝气修复、Rives-Stoppa程序、切口疝气和整形外科等的外科手术过程中增强组织。

[0251] 通过参照以下附图和详细描述,将理解本公开的其他特征和优点。

附图说明

[0252] 图1示出了根据本公开的一个实施方式的组织修复层积体。

[0253] 图2示出了图1的组织修复层积体的分解图。

[0254] 图3示出了根据本公开的另一实施方式的组织修复层积体。

[0255] 图4示出了图3的组织修复层积体的分解图。

[0256] 图5示出了根据本公开的一个实施方式的层积体的应力-应变曲线。

具体实施方式

[0257] 以下是对提供的公开内容的详细描述,以帮助本领域技术人员实施本公开。在不脱离本公开的精神或范围的情况下,本领域普通技术人员可以对本文所述的实施方式进行修改和变化。

[0258] 尽管与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料也可以用于本公开的实践或测试中,但是现在描述优选的方法和材料。

[0259] 还必须注意,如说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代,除非另有说明。因此,例如,提及“扩链剂”可包括多于一种的扩链剂等。

[0260] 在整个说明书中,术语“包含”或“包括”或语法上的变体应被视为指定存在所述特征、整数、步骤或成分,但不排除存在或增加没有具体提及的一个或多个其他特征、整数、步骤、成分或组合。

[0261] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有本公开所属领域的技术人员通常理解的含义。

[0262] 除非特别说明或从上下文中显而易见,否则如本文所用,术语“约”应理解为在本领域的正常公差范围内,例如在平均值的两个标准偏差内。“约”可以理解为在所述值的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%之内。除非上下文另有明确说明,否则本文在说明书和权利要求书中提供的所有数值均可以用术语“约”修饰。

[0263] 本文提供的范围应理解为该范围内所有值的简写。例如,1至50的范围可以理解为包括包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50的组中的任何数字、数字的组合或子范围。

[0264] 在以下部分中详细讨论了用于制备本文公开的组织修复层积体的一个或多个实施方式的主要成分和特征。

[0265] 在一个实施方式中,本公开提供了一种组织修复层积体,其中,结构层中的聚氨酯源自:

[0266] 选自羟基-乙酸3-羟基丙基酯、6-羟基-己酸2-羟基乙基酯、6-羟基-己酸4-羟基丁基酯、乙二醇琥珀酸二酯二醇、乙二醇富马酸二酯二醇、乙醇酸-乙二醇二聚体和乳酸-乙二醇二聚体的一种或多种扩链剂;

[0267] 一种或多种脂肪族聚酯多元醇;和

[0268] 一种或多种脂肪族二异氰酸酯;

[0269] 其中,结构层中的聚氨酯的熔点为60°C至190°C;并且

[0270] 其中,结构层和泡沫层中的聚氨酯在ASTM F1635的条件下降解,使得结构层的聚氨酯的数均分子量(M_n)和/或泡沫层的质量独立地在一年以内的时间内降低10%至90%。

[0271] 在一个实施方式中,本公开提供了一种组织修复层积体,其中,结构层中的聚氨酯源自:

[0272] 选自羟基-乙酸3-羟基丙基酯、6-羟基-己酸2-羟基乙基酯、6-羟基-己酸4-羟基丁基酯、乙二醇琥珀酸二酯二醇、乙二醇富马酸二酯二醇、乙醇酸-乙二醇二聚体和乳酸-乙二醇二聚体的一种或多种扩链剂;

[0273] 一种或多种脂肪族聚酯多元醇;和

[0274] 一种或多种脂肪族二异氰酸酯,其选自4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯(HMDI)、1,6-己烷二异氰酸酯(HDI)、1,4-丁烷二异氰酸酯(BDI)、L-赖氨酸二异氰酸酯、2,4,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯;

[0275] 其中,结构层中的聚氨酯的熔点为60°C至190°C;并且

[0276] 其中,结构层和泡沫层中的聚氨酯在ASTM F1635的条件下降解,使得结构层聚氨酯的数均分子量(M_n)和/或泡沫层的质量独立地在一年以内的时间内降低10%至90%。

[0277] 在一个实施方式中,本公开提供了一种组织修复层积体,其中,结构层中的聚氨酯源自:

[0278] 选自羟基-乙酸3-羟基丙基酯、6-羟基-己酸2-羟基乙基酯、6-羟基-己酸4-羟基丁基酯、乙二醇琥珀酸二酯二醇、乙二醇富马酸二酯二醇、乙醇酸-乙二醇二聚体和乳酸-乙二醇二聚体的一种或多种扩链剂;

[0279] 源自一种或多种二醇引发剂和至少一种羟基酸和/或环状酯的一种或多种脂肪族聚酯多元醇;和

[0280] 一种或多种脂肪族二异氰酸酯,其选自4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯(HMDI)、1,6-己烷二异氰酸酯(HDI)、1,4-丁烷二异氰酸酯(BDI)、L-赖氨酸二异氰酸酯、2,4,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯;

[0281] 其中,结构层中的聚氨酯的熔点为60°C至190°C;并且

[0282] 其中,结构层和泡沫层中的聚氨酯在ASTM F1635的条件下降解,使得结构层聚氨酯的数均分子量(M_n)和/或泡沫层的质量独立地在一年以内的时间内降低10%至90%。

[0283] 在一个实施方式中,本公开提供了一种组织修复层积体,其中,结构层中的聚氨酯源自:

[0284] 选自羟基-乙酸3-羟基丙基酯、6-羟基-己酸2-羟基乙基酯、6-羟基-己酸4-羟基丁基酯、乙二醇琥珀酸二酯二醇、乙二醇富马酸二酯二醇、乙醇酸-乙二醇二聚体和乳酸-乙二

醇二聚体的一种或多种扩链剂；

[0285] 源自一种或多种二醇引发剂和至少一种羟基酸、二酸或环状酯或其组合的一种或多种脂肪族聚酯多元醇，其中，所述一种或多种二醇引发剂选自乙二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,4-丁二醇、戊二醇、六亚甲基二醇、庚二醇、壬二醇、十二烷二醇、2-乙基-1,3-己二醇(EHD)、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇(TMPD)、1,6-己二醇、1,4-环己烷二甲醇、二乙二醇、二丙二醇及其组合，并且所述至少一种羟基酸选自L-乳酸、D-乳酸、D,L-乳酸、扁桃酸、苯基乳酸、戊酸或乙醇酸；其中，所述一种或多种二酸选自草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、十一碳二酸、十二碳二酸、十三碳二酸和十六碳二酸，其中，所述环状酯选自 ϵ -己内酯、乙交酯、丙交酯、扁桃酸酯和 ρ -二氧环己酮；和

[0286] 一种或多种脂肪族二异氰酸酯，其选自4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯(HMDI)、1,6-己烷二异氰酸酯(HDI)、1,4-丁烷二异氰酸酯(BDI)、L-赖氨酸二异氰酸酯、2,4,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯；

[0287] 其中，结构层中的聚氨酯的熔点为60℃至190℃；并且

[0288] 其中，结构层和泡沫层中的聚氨酯在ASTM F1635的条件下降解，使得结构层聚氨酯的数均分子量(M_n)和/或泡沫层的质量独立地在一年以内的时间内降低10%至90%。

[0289] 生物活性物质

[0290] 可将生物活性物质可选地添加到泡沫层和/或结构层的聚氨酯中。

[0291] 可以将生物活性物质与聚氨酯一起配制以形成组合物。可以通过例如熔融加工、添加剂制造或溶解在适当溶剂中来促进配制。

[0292] 生物活性物质可以是合成分子、生物分子或多分子实体，包括但不限于酶、有机催化剂、核酶、有机金属、蛋白质、糖蛋白、肽、聚氨基酸、抗体、核酸、甾体分子、抗生素、银、氧化银、抗病毒剂、抗真菌剂、抗癌剂、镇痛剂、抗排斥剂、免疫抑制剂、细胞因子、碳水化合物、疏油剂、脂质、细胞外基质和/或其单独成分、脱矿质骨基质、羟基磷灰石、磷酸三钙、药物、化学治疗药和疗法。细胞和非细胞生物实体，例如病毒、病毒载体和朊病毒，也可以是生物活性物质。生物活性物质可以化学键合到聚氨酯上。

[0293] 在人或动物中的生物学作用是出于医学、治疗、美容和兽医目的，涵盖包括药物在内的药品、化妆品、保健品和营养剂。应当理解，一些生物活性化合物可以分为这些类别中的多于一种。

[0294] 可以将各种生物活性物质引入目前公开的聚氨酯中，并且因此可以与本文公开的组织修复层积体一起递送。

[0295] 实例包括但不限于：心血管药物，特别是抗高血压剂(例如钙通道阻滞剂或钙拮抗剂)和抗心律不齐剂；充血性心力衰竭药物；肌力剂；血管扩张药；ACE抑制剂；利尿剂；碳酸酐酶抑制剂；强心苷；磷酸二酯酶抑制剂； α -阻滞剂； β -阻滞剂；钠通道阻滞剂；钾通道阻滞剂； β -肾上腺素能激动剂；血小板抑制剂；血管紧张素拮抗剂；抗凝剂；溶栓剂；出血治疗；贫血治疗；凝血酶抑制剂；抗寄生虫剂；抗菌剂；胰岛素；人类生长激素和肽；疫苗；抗炎剂，特别是非甾体抗炎剂(NSAID)，更特别是COX-2抑制剂；甾体抗炎剂；预防性消炎剂；抗青光眼剂；肥大细胞稳定剂；散瞳剂；影响呼吸系统的药剂；过敏性鼻炎药物； α 肾上腺素能激动剂；皮质类固醇；慢性阻塞性肺病药物；黄嘌呤氧化酶抑制剂；抗关节炎剂；痛风治疗；自体有效物质和自体有效物质拮抗剂；抗分枝杆菌剂；抗真菌剂；抗原生动物剂；驱虫剂；特别用于呼

吸道、疱疹、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒和肝炎感染的抗病毒剂；白血病和卡波济肉瘤的治疗；疼痛管理剂，特别是阿片类药物、麻醉药和止痛药；精神安定剂；拟交感神经药；肾上腺素能激动剂；影响神经递质摄取或释放的药物；抗胆碱能药物；抗痔疮治疗；预防或治疗放射或化学治疗作用的药物；脂肪生成药物；减脂治疗；抗肥胖肽；抗肥胖剂，例如脂肪酶抑制剂；拟交感神经剂；胃溃疡和炎症治疗，例如质子泵抑制剂；前列腺素；VEGF抑制剂；抗高血脂剂，特别是他汀类；影响中枢神经系统 (CNS) 的药物，例如抑制精神病药、抗癫痫剂和抗卡咬药 (抗惊厥药)、精神活性药、兴奋剂、抗焦虑药和催眠药、抗抑郁药；抗帕金森氏症药物；激素及其片段，例如性激素；生长激素拮抗剂；促性腺激素释放激素及其类似物；类固醇激素及其拮抗剂；选择性雌激素调节剂；生长因子；抗糖尿病药物，例如胰岛素、胰岛素片段、胰岛素类似物、胰高血糖素样肽和降血糖剂；H1、H2、H3和H4抗组胺药；肽、蛋白质、多肽、核酸和寡核苷酸药物；天然蛋白质、多肽、寡核苷酸和核酸等类似化合物的类似物、片段和变体；用于治疗偏头痛的药剂；哮喘药物；胆碱能拮抗剂；糖皮质激素；雄激素；抗雄激素；肾上腺皮质激素生物合成抑制剂；骨质疏松症治疗，例如双膦酸盐；抗甲状腺药物；细胞因子激动剂；细胞因子拮抗剂；抗癌药；抗阿兹海默症药物；HMGCoA还原酶抑制剂；贝特类；胆固醇吸收抑制剂；HDL胆固醇升高剂；甘油三酯还原剂；抗衰老或抗皱剂；用于产生激素的前体分子；蛋白质，例如胶原蛋白和弹性蛋白；抗菌剂；抗粉刺剂；抗氧化剂；头发护理和皮肤增白剂；遮光剂、防晒剂和过滤剂；人载脂蛋白的变体；用于产生激素的前体分子；蛋白质及其肽；氨基酸；植物提取物，例如葡萄籽提取物；DHEA；异黄酮；营养剂，包括维生素、植物甾醇和环烯醚萜苷类、倍半萜内酯、萜烯、酚类糖苷、三萜烯、对苯二酚衍生物、苯基烷酮；抗氧化剂，例如视黄醇和其他类视黄醇，包括视黄酸和辅酶Q10； ω -3-脂肪酸；氨基葡萄糖；核酸、寡核苷酸、反义药物；酶；细胞因子；细胞因子类似物；细胞因子激动剂；细胞因子拮抗剂；免疫球蛋白；抗体；抗体药物；基因疗法；脂蛋白；促红细胞生成素；疫苗；小分子和大分子治疗剂，它们用于治疗或预防人类和动物疾病，例如过敏/哮喘、关节炎、癌症、糖尿病、生长障碍、心血管疾病、炎症、免疫疾病、秃发、疼痛、眼科疾病、癫痫、妇科、中枢神经系统疾病、病毒感染、细菌感染、寄生虫感染、胃肠道疾病、肥胖症和血液病。

[0296] 应当理解，生物活性物质的药学上、营养学上或药妆学上可接受的衍生物包括在本公开的范围。

[0297] 术语“药学上、营养学上或药妆学上可接受的衍生物”包括但不限于药学上、营养学上或药妆学上可接受的盐、酯、此类酯的盐、醚或任何其他衍生物，包括前药和代谢物，它们在给药至有需要的受试者 (例如患者，人类或动物) 能够直接或间接提供本文另外描述的生物活性物质。

[0298] 如本文所用，术语“药学上、营养学上或药妆学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性和过敏反应等并与合理的收益/风险比相称的那些盐。

[0299] 药学上、营养学上或药妆学上可接受的盐是本领域公知的。例如，S.M.Berge等在 *J.Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 中详细描述了药学上、营养学上或药妆学上可接受的盐。

[0300] 药学上、营养学上或药妆学上可接受的无毒酸加成盐的实例是利用诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸等无机酸或诸如乙酸、草酸、马来酸，酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙

二酸等有机酸或通过使用本领域中使用的其他方法(例如离子交换)形成的氨基的盐。

[0301] 其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸酯、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸盐等。

[0302] 代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙和镁等。其他药学上可接受的盐在适当时包括无毒的铵、季铵和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根等抗衡离子形成的铵阳离子。

[0303] 术语“药学上、营养学上或药妆学上可接受的酯”是指在体内水解的酯,包括在人体内容易分解而留下母体化合物或其盐的那些酯。合适的酯基包括例如源自药学上、营养学上或药妆学上可接受的脂肪族羧酸(特别是烷酸、烯酸、环烷酸和烷二酸)的那些,其中,每个烷基或烯基部分有利地具有不超过6个碳原子。具体酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0304] 如本文所用的术语“药学上、营养学上或药妆学上可接受的前药”包括生物活性物质的那些前药以及生物活性物质的两性离子形式(如果可能),所述前药在合理的医学判断范围内适合用于与受试者的组织接触而没有过度毒性、刺激性和过敏反应等,与合理的收益/风险比相称,并且对于它们的预期用途有效。

[0305] 术语“前药”是指例如通过在血液中水解而在体内快速转化以产生母体化合物的化合物。在T.Higuchi and V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14,A.C.S.Symposium Series中以及Edward B.Roche,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供了详尽的讨论。

[0306] 本发明还不仅仅限于一种生物活性物质的施用:可以将多于一种生物活性物质或其他治疗化合物引入泡沫层和/或结构层中。

[0307] 降解

[0308] 本公开的组织修复层积体的泡沫层和/或结构层中的聚氨酯可被设计为在体内或在体内条件下以受控速率降解。聚氨酯可在35至42℃的温度下降解。

[0309] 在一些实施方式中,结构层聚氨酯的数均分子量(M_n)和泡沫层的质量在11个月以内、或10个月以内、或9个月以内、或8个月以内、或7个月以内、或6个月以内、或5个月以内、或4个月以内、或3个月以内、或2个月以内、或1个月以内的时间内可以独立地减少20%至90%。

[0310] 在一些实施方式中,结构层聚氨酯的数均分子量(M_n)和泡沫层的质量在11个月以内、或10个月以内、或9个月以内、或8个月以内、或7个月以内、或6个月以内、或5个月以内、或4个月以内、或3个月以内、或2个月以内、或1个月以内的时间内可以独立地减少30%至90%。

70%。

[0321] 图1示出了根据本公开的一个实施方式的组织修复层积体(1),其包括泡沫层(2)和结构聚氨酯层(3)。

[0322] 图2示出了根据本公开的一个实施方式的组织修复层积体(1)的分解图,其包括泡沫层(2)和聚氨酯结构层(3)。

[0323] 图3示出了根据本公开的另一实施方式的组织修复层积体(1),其包括泡沫层(2)和结构聚氨酯层(3)。

[0324] 图4示出了根据本公开的另一实施方式的组织修复层积体(1)的分解图,其包括泡沫层(2)和结构层(3)。

[0325] 以下实施例描述了根据本公开的组织修复层积体的制备,并且旨在说明本公开。实施例不应解释为以任何方式限制本公开的范围。

[0326] 实施例

[0327] 泡沫层制备

[0328] 根据本公开制备了可生物降解的聚氨酯泡沫。使用常规的泡沫切片设备将泡沫切成各种厚度的片。

[0329] 结构层制备

[0330] 实施例1:多元醇合成

[0331] 通过将L-乳酸(LLA)、 ϵ -己内酯(CL)和1,4-丁二醇(BDO)缩合而制备多元醇。将所有成分称重到装有搅拌、氮气脱气、冷凝器和热源的玻璃反应器中。将温度设定在130°C至210°C之间,并开始搅拌和氮气流。随着反应的进行,通过冷凝器从容器中除去水。继续反应直到如残余酸测量所示完成为止,此时将多元醇冷却并储存备用。

[0332] 如上所述,使用30:70的LLA:CL重量比和BDO引发剂,制备了分子量为约400的多元醇。

[0333] 在一个具体实例中,将3887g的1,4-丁二醇(BDO)、3953g的90%乳酸和10520g的 ϵ -己内酯加入到装有搅拌、冷凝器和氮气气氛的反应器中。将混合物在200°C下加热,一旦酸值为1.9mg KOH/g,便取消加热。

[0334] 实施例2:扩链剂合成

[0335] 通过使 ϵ -己内酯(CL)和1,4-丁二醇(BDO)以1:5的摩尔比开环聚合来制备扩链剂。在搅拌和氮气下将温度设定在130°C至210°C。继续反应直至如通过气相色谱法(GC)分析所示完成为止,此时将扩链剂冷却并储存备用。

[0336] 在一个实例中,将706.5g的 ϵ -己内酯和2792.5g的BDO加入装有加热和搅拌的反应器中。将混合物在200°C加热,直到无法通过GC检测到 ϵ -己内酯为止。产品的GC测试表明,BDO为67.9%,二聚体为26.7%,三聚体为3.8%。

[0337] 实施例3:预聚物合成

[0338] 将6000.5g上述制备的多元醇装入装有搅拌和氮气的反应器中,并添加3467.5g的1,6-己二异氰酸酯(HDI)。将该混合物加热至60°C,反应放热达到90°C。然后将混合物冷却至60°C,并加入128.27g上述制备的扩链剂和0.2g催化剂。放热达到82°C。发现预聚物的NCO含量为7.607%。

[0339] 实施例4:聚合物合成

[0340] 将9458.5克上述制备的预聚物称重到20升容器中,并加入771.5g干燥的BD0以及0.7g催化剂。搅拌混合物,然后将其倒入衬有PTFE的托盘中,并在烘箱中在120℃下固化2小时。然后使用Zerma GSL 180/300造粒机将聚合物造粒。

[0341] 实施例5:聚合物合成(42%硬链段)

[0342] 在氮气和搅拌下,将3kg实施例1的多元醇与HDI(1.734kg)合并。在加热下加入BD0-CL(实施例2;63.5g)和有机锌催化剂以完成预聚物,并测定异氰酸酯含量。然后使用BD0(407.6g)和其他锌催化剂扩链。然后将搅拌的混合物倒入衬有PTFE的盘中,并在120℃的烘箱中固化2小时。然后将固化的聚合物造粒。

[0343] 实施例6:结构层流延膜

[0344] 将来自实施例5的干燥的粒状聚合物在配备有挤出机和冷却辊的小规模流延膜生产线上挤出,以提供厚度为235至420 μm 的连续膜。挤出过程中的温度在160–185℃之间,进料区的温度较低。

[0345] 实施例7:拉伸-机器方向取向(MD0)

[0346] 将来自实施例6的流延膜(300 μm 厚度)通过连续拉伸机(MD0),并加热(40℃至90℃)拉伸。使用至多1:5.5的拉伸比,测得的残余拉伸比为1:2.3至1:4。拉伸以两种方式进行——使用一卷制备的膜,也与流延薄膜生产线的即时输出串联作为连续过程送入连续拉伸机。对于每种条件,将膜收集在单独的辊上。

[0347] 实施例8:熔融压制结构层

[0348] 将实施例4中制备的聚合物颗粒在Carver压机上在175℃、10t压力下在玻璃纤维增强的PTFE片之间熔融压制,以形成0.2mm厚的膜片。

[0349] 实施例8:层积体制备

[0350] 将如上制备的1mm厚的泡沫片施加到实施例8的熔融压制的结构层的顶部,并且在没有压力的情况下在熔融压制台板上在175℃下加热45秒以将两层结合在一起。将第二个1mm厚的泡沫片施加到结构层的暴露表面上,以形成在两个泡沫层之间夹有结构层的层积体。

[0351] 可以使用Instron 5566机械测试机,使用工业标准方法来测量层积体的性质。结果收集在表1中。

材料	缝合保持力(N)	UTS (机器方向)(N/cm)	圆球顶破强度(N/cm)	抗撕裂性(N)
层积体(干)	~40	~50	~170	~20
层积体(湿)	~40	~50	~90	~20

[0352] 实施例9:超声焊接

[0353] 使用实施例7的膜(并在使用前于70℃退火)和2mm厚的泡沫(可生物降解的聚酯-氨基甲酸酯-脲热固性泡沫)制备三层层积体(泡沫-膜-泡沫)。

[0354] 将泡沫片放在经拉伸和退火的膜的顶部和底部,并使用设置为每焊缝3焦耳和50振幅的超声探头(40kHz探头,Dukane IQ)将其焊接在一起。用4mm点焊并以14mm间距(中心

到中心)的正方形阵列焊接片材。制备拉伸试样并在Instron 5566型(长度10cm,宽度2.6cm,每个试样2列焊缝,标距50mm,500mm/min)上测试。焊缝两边都牢固。

[0356] 泡沫-膜-泡沫层积体的平均机械性能如下:极限拉伸强度为38.6N/cm,伸长率为99%。图5示出了超声焊接的泡沫-膜-泡沫层积体的应力应变曲线

[0357] 比较例1:机械测试结果

[0358] 在不存在结构层的泡沫层上进行机械测试。该测试在2mm、3mm和4mm厚的干和湿的泡沫层上在高和低的应变率下进行。表2收集了圆球顶破强度和缝合保持力的结果。

厚度和条件	圆球顶破强度 (N/cm)	缝合保持力 (N)
2 mm, 300 mm/min, 湿	7	0.65
2 mm, 300 mm/min, 干	21	1.43
3 mm, 300 mm/min, 湿	10	0.89
3 mm, 300 mm/min, 干	28	2.14
4 mm, 300 mm/min, 湿	11	1.19
4 mm, 300 mm/min, 干	36	2.35

[0359] [0360] 与表1中的层积体的圆球顶破强度和缝合保持强度相比,没有结构层的泡沫层表现非常差。与层积有200 μ m结构层的1mm泡沫层相比,即使是4mm厚度的泡沫层也表现极差。

[0361] 在体内条件下,本公开的组织修复层积体在任何单个表面区域上显示出最小的收缩。例如,任何单个表面区域中的收缩率小于5%。

[0362] 在本申请中引用的所有参考文献以及公开的专利和专利申请的内容均通过引用并入本文。本领域技术人员将认识到,可以通过对所公开的结构、材料、组成和方法进行变化来实施本公开,并且这种变型被认为在本公开的范围之内。

[0363] 本领域技术人员将认识到或仅通过常规实验能够确定本文所述的具体实施方式和方法的许多等同方案。这样的等同方案应被所附权利要求的范围所涵盖。

[0364] 应当理解,本文所述的详细实施例和实施方式仅出于说明目的通过举例的方式给出,绝不认为是对本公开的限制。鉴于此,本领域技术人员将提出各种修改或改变,这些修改或改变包括在本申请的精神和范围内,并且被认为在所附权利要求的范围内。例如,可以改变成分的相对量以优化所需的效果,可以添加其他的成分,和/或可以用相似的成分代替所述的一种或多种成分。根据所附权利要求,与本公开的系统、方法和过程相关的其他有利特征和功能将是显而易见的。此外,本领域技术人员将认识到或仅使用常规实验就能够确定本文所述公开内容的具体实施方式的许多等同方案。这些等同方案应被所附权利要求所涵盖。

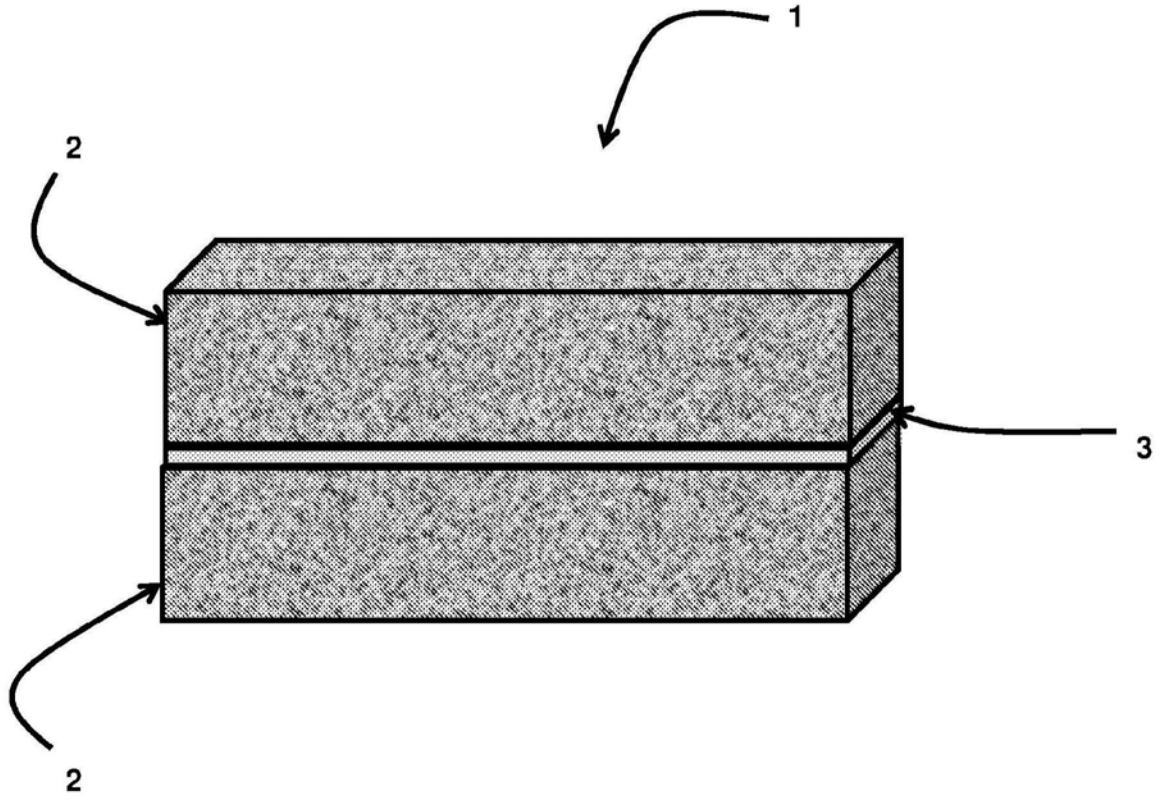


图1

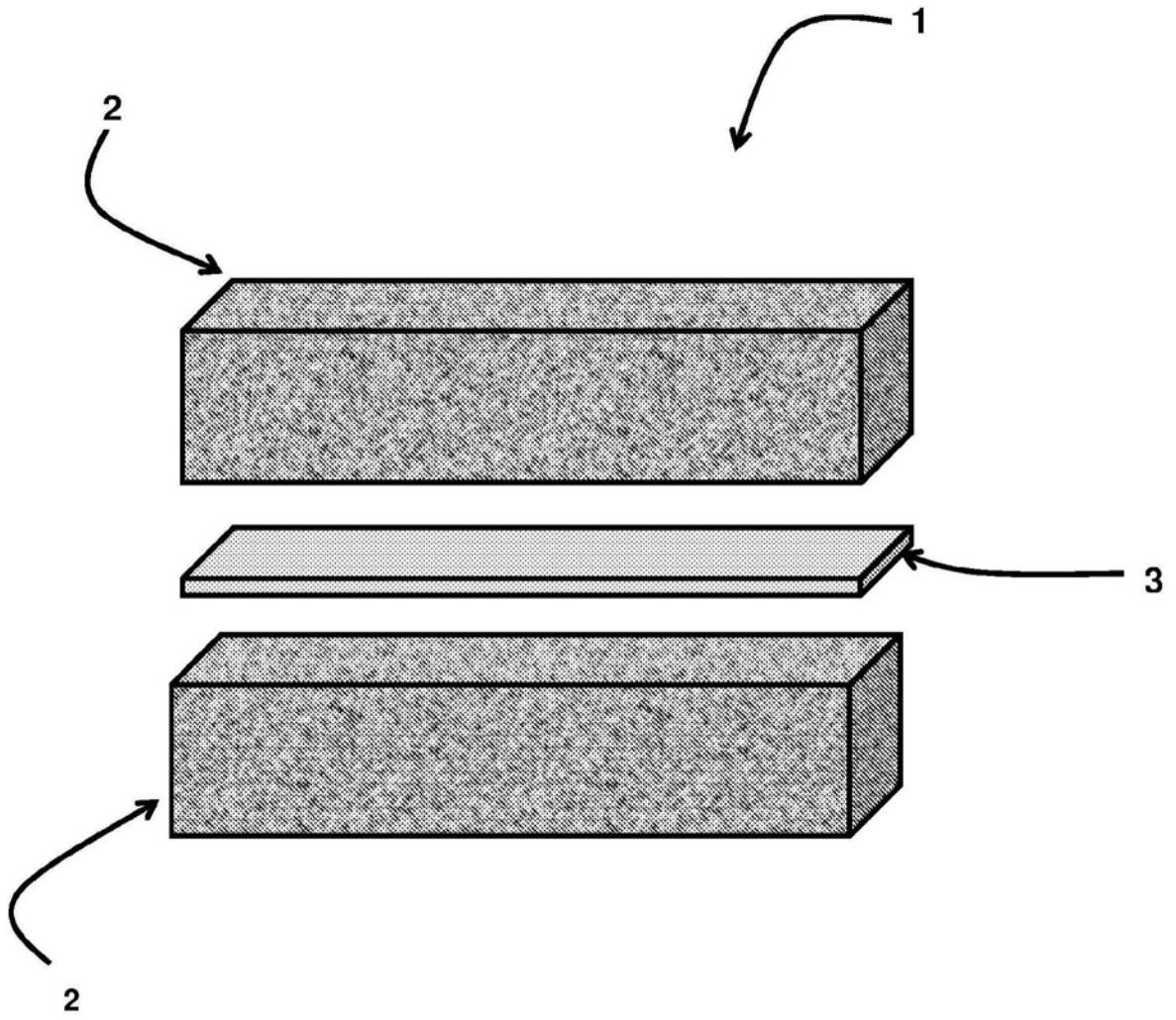


图2

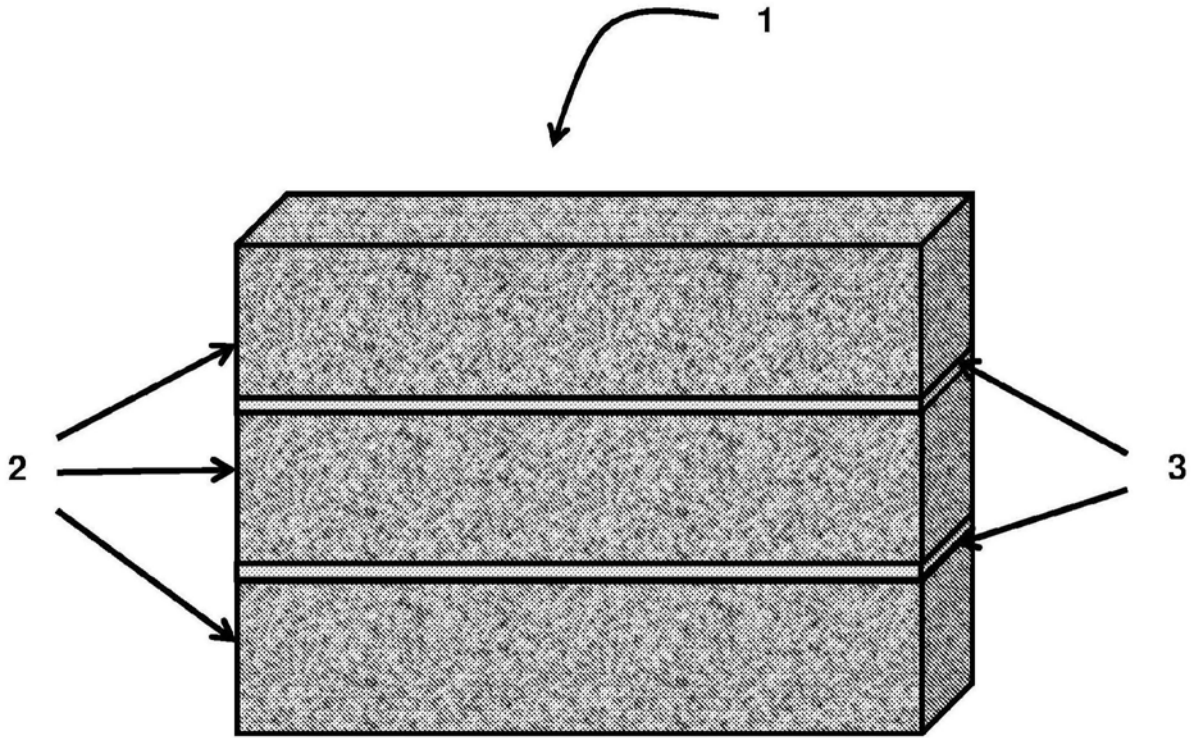


图3

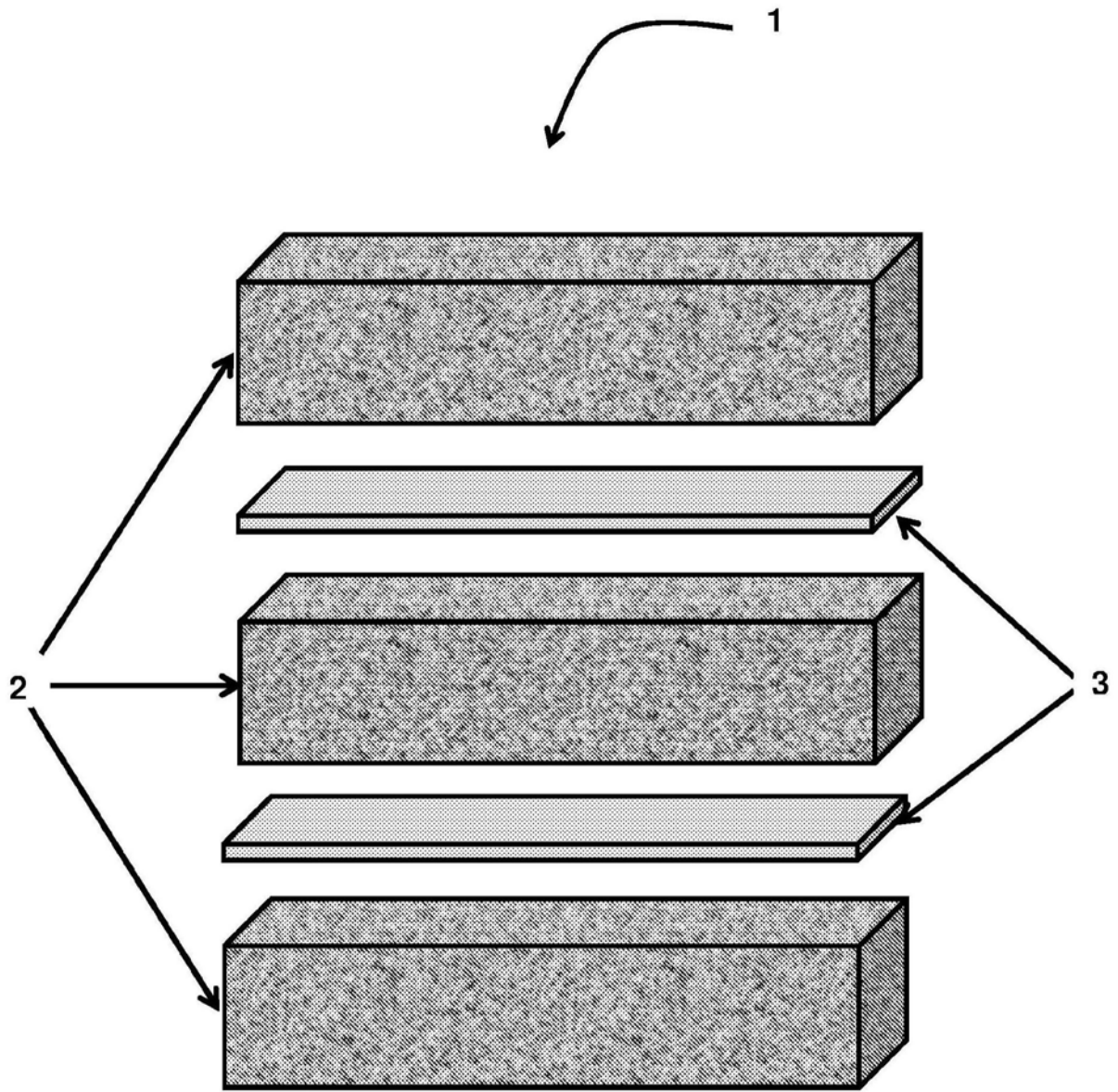


图4

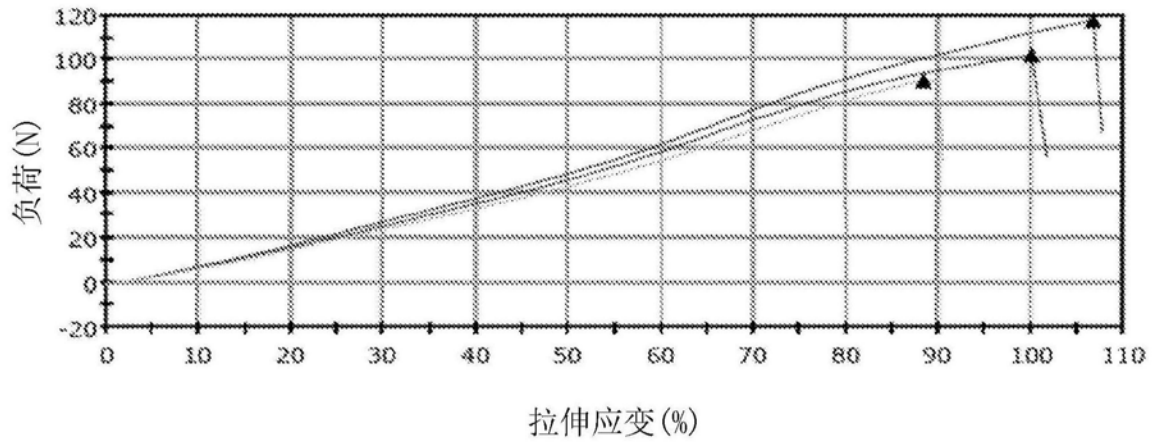


图5