



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103055354 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201310018077. 7

(56) 对比文件

CN 101768345 A, 2010. 07. 07, 说明书实施例

1.

CN 1241442 A, 2000. 01. 19, 说明书实施例

1.

CN 102344558 A, 2012. 02. 08, 说明书第 [0060]-[0071] 段 .

审查员 扈娟

(22) 申请日 2013. 01. 17

(73) 专利权人 中国科学院长春应用化学研究所
地址 130022 吉林省长春市人民大街 5625
号

专利权人 长春圣博玛生物材料有限公司

(72) 发明人 陈学思 孙海 高战团 许午
黄经伟 刘明 崔毅 庄秀丽

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限
公司 11227

代理人 赵青朵 李玉秋

(51) Int. Cl.

A61L 31/06(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

C08G 63/664(2006. 01)

权利要求书1页 说明书12页 附图1页

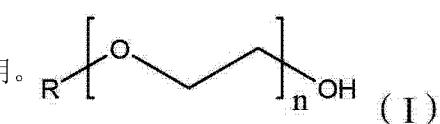
(54) 发明名称

一种生物可降解的医用手术防粘连膜及其制
备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种生物可降解的医用手术防粘连膜及其制备方法，该方法将聚乙二醇类聚合物与丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯进行共聚反应，得到数均分子量为 5 万~15 万的聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物；将包含所述聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物的聚合物材料进行成膜，得到生物可降解的医用手术防粘连膜；所述聚乙二醇类聚合物如式(I)所示，其中，R 选自羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氨基、丙烯基、丙炔基、巯基、羧基和叠氮基中的任一种；n 为聚合度。本发明通过聚乙二醇类聚合物和乙交酯的双重调控，使所述防粘连膜降解可控性更好；并且其柔韧性良好，具有一定的抗拉强度，利

CN 103055354 B
于应用。



1. 一种生物可降解的医用手术防粘连膜，由聚合物材料经成膜制成，具体包括：

在 1000mL 圆底烧瓶中加入 25g 分子量为 5000 的聚乙二醇单甲醚，置于油浴中加热至 120℃ 进行真空干燥，5 小时后，将体系降至室温，然后在氮气环境下加入 416g 丙交酯和 59g 乙交酯，在温度为 110℃ 的条件下继续真空干燥，6 小时后，加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃ 进行共聚反应，聚合 24 小时后，得到粗产品；

将得到的粗产品溶于氯仿中，再慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇-聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物，其数均分子量为 10 万，所述丙交酯与乙交酯的摩尔比为 85/15；

将得到的聚合产物溶于氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品，其厚度为 52 μm；

或

在 1000mL 圆底烧瓶中加入 25g 分子量为 5000 的聚乙二醇单甲醚，置于油浴中加热至 120℃ 进行真空干燥，5 小时后，将体系降至室温，然后在氮气环境下加入 374g 丙交酯和 101g 乙交酯，在温度为 110℃ 的条件下继续真空干燥，6 小时后，加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃ 进行共聚反应，聚合 24 小时后，得到粗产品；

将得到的粗产品溶于氯仿中，再慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇-聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物，其数均分子量为 10 万，所述丙交酯与乙交酯的摩尔比为 75/25；

将得到的聚合产物溶于氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品，其厚度为 49 μm；

或

在 1000mL 圆底烧瓶中加入 25g 分子量为 5000 的聚乙二醇单甲醚，置于油浴中加热至 120℃ 进行真空干燥，5 小时后，将体系降至室温，然后在氮气环境下加入 331g 丙交酯和 144g 乙交酯，在温度为 110℃ 的条件下继续真空干燥，6 小时后，加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃ 进行共聚反应，聚合 24 小时后，得到粗产品；

将得到的粗产品溶于氯仿中，再慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇-聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物，其数均分子量为 10 万，所述丙交酯与乙交酯的摩尔比为 65/35；

将得到的聚合产物溶于氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品，其厚度为 52 μm。

一种生物可降解的医用手术防粘连膜及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗用品技术领域,特别涉及一种生物可降解的医用手术防粘连膜及其制备方法。

背景技术

[0002] 所谓粘连是结缔组织纤维与相邻的组织或器官结合在一起而形成的异常结构,其大小可以从一片纤维的薄膜到稠密的血管疤痕。粘连形成具有普遍性,据报道,50%~100%的腹腔和盆腔手术均会导致不同程度的粘连。粘连常常导致严重的临床并发症,包括肠梗阻、不育症、慢性盆腔疼痛和术后癫痫等,增加了再次手术的困难以及发生并发症的潜在性。在外科手术中,如何防止术后粘连仍是目前国内外的重要课题之一。

[0003] 近年来,在术后容易发生粘连的部位植入隔离材料即防粘连材料,已成为国际上防止术后粘连的通用做法。生物可降解的高分子聚合已被广泛地用作防粘连材料,如近来有很多技术报道的聚乳酸类防粘连材料。聚乳酸又称聚丙交酯,具有较高的强度和刚度,较差的柔韧性和抗冲击性,在常温下是一种硬而脆的材料。单纯以聚乳酸作为防粘连材料时,虽然依靠聚乳酸的分子量可控制降解时间,但是却很难达到防粘连材料的柔韧性等性能要求。因此,目前常通过共聚改性、共混改性以及成型加工改性三种方法对聚乳酸进行增韧改性,以更好地应用于防粘连材料。比如,公开号为CN1241442A的中国专利文献将聚乙醇酸和聚乳酸的共聚物在温度为180℃~220℃的条件下制成薄膜,用于术后防粘连。

[0004] 相对于共混改性和成型加工改性,上述材料通过加入聚乙醇酸进行共聚改性,提高聚乳酸的韧性和柔软性的优势较为明显,但是,上述材料的柔韧性仍有限,而且降解可控性也较差,不利于应用。

发明内容

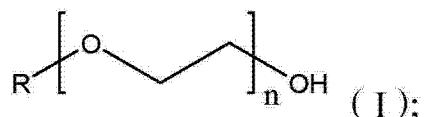
[0005] 为了解决以上技术问题,本发明提供一种生物可降解的医用手术防粘连膜及其制备方法,该防粘连膜具有优异的柔韧性,而且降解可控性良好。

[0006] 本发明提供一种生物可降解的医用手术防粘连膜,由聚合物材料经成膜制成;

[0007] 所述聚合物材料包含聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物,所述聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物由聚乙二醇类聚合物与丙交酯和ε-己内酯中的至少一种以及乙交酯经共聚反应制成;

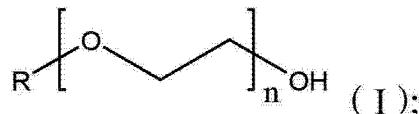
[0008] 所述聚乙二醇类聚合物如式(I)所示:

[0009]



[0010] 其中,R选自羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氨基、丙烯基、丙炔基、巯基、羧基和叠氮基中的任一种;n为聚合度;

- [0011] 所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的数均分子量为 5 万~15 万。
- [0012] 优选的,所述聚乙二醇类聚合物为所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的 1wt%~12.5wt%。
- [0013] 优选的,所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物为聚乙二醇类聚合物 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物,所述丙交酯与乙交酯的摩尔比为 60~95:40~5。
- [0014] 优选的,所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物为聚乙二醇类聚合物 - 聚 ϵ -己内酯乙交酯嵌段共聚物,所述乙交酯与 ϵ -己内酯的摩尔比为 0.05~0.3:1。
- [0015] 优选的,所述聚合物材料包含 :
- [0016] 30%~99.99% 的聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物 ;
- [0017] 0.01%~70% 的其他组分,所述其他组分选自药物、生物可降解聚合物、可吸收无机物和可降解金属中的一种或多种。
- [0018] 优选的,所述医用手术防粘连膜的厚度为 10 μm ~300 μm 。
- [0019] 本发明还提供一种生物可降解的医用手术防粘连膜的制备方法,包括以下步骤 :
- [0020] 将聚乙二醇类聚合物与丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯进行共聚反应,得到数均分子量为 5 万~15 万的聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物 ;
- [0021] 将包含所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的聚合物材料进行成膜,得到生物可降解的医用手术防粘连膜 ;
- [0022] 所述聚乙二醇类聚合物如式(I)所示 :
- [0023]



- [0024] 其中,R 选自羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氨基、丙烯基、丙炔基、巯基、羧基和叠氮基中的任一种;n 为聚合度。
- [0025] 优选的,所述聚乙二醇类聚合物为所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的 1wt%~12.5wt%。
- [0026] 优选的,所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物为聚乙二醇类聚合物 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物,所述丙交酯与乙交酯的摩尔比为 60~95:40~5 ;
- [0027] 或者,所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物为聚乙二醇类聚合物 - 聚 ϵ -己内酯乙交酯嵌段共聚物,所述乙交酯与 ϵ -己内酯的摩尔比为 0.05~0.3:1。
- [0028] 优选的,所述共聚反应在催化剂的作用下进行,所述共聚反应的温度为 90°C~180°C。

[0029] 与现有技术相比,本发明将聚乙二醇类聚合物与丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯进行共聚反应,得到数均分子量为 5 万~15 万的聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物;将包含所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的聚合物材料进行成膜,得到生物可降解的医用手术防粘连膜;所述聚乙二醇类聚合物如式(I)所示。本发明通过聚乙二醇类聚合物对聚酯防粘连材料进行共聚改性,不但能增加聚酯材料的亲水性,可以有效地控制材料的降解时间,而且增加了聚酯材料的柔韧性;同时,在防粘连材料的聚酯链段中,可以根据需要调整乙交酯的含量,有效控制材料的降解速率,这样通过聚乙二醇类聚合

物和乙交酯的双重调控,能使制得的防粘连膜的降解时间完全可控,较同类产品具有更好的降解可控性。因此,本发明提供的生物可降解的医用手术防粘连膜柔韧性良好,具有一定的抗拉强度,且降解时间更好调控,利于应用于各种外科手术中。

[0030] 进一步的,本发明提供的防粘连膜的原料均为药物控释的良好载体,在药物的输送和控制方面已有很好的应用,因此可以根据需要在防粘连膜上负载消炎、镇痛、生长因子和抗癌药物等其他组分,应用效果更佳。

附图说明

[0031] 图1为本发明实施例1制备的共聚物不同浓度的细胞毒性实验结果。

具体实施方式

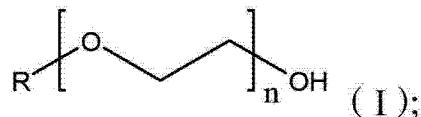
[0032] 为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明优选实施方案进行描述,但是应当理解,这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点,而不是对本发明权利要求的限制。

[0033] 本发明提供了一种生物可降解的医用手术防粘连膜,由聚合物材料经成膜制成;

[0034] 所述聚合物材料包含聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物,所述聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物由聚乙二醇类聚合物与丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯经共聚反应制成;

[0035] 所述聚乙二醇类聚合物如式(I)所示:

[0036]



[0037] 其中,R选自羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氨基、丙烯基、丙炔基、巯基、羧基和叠氮基中的任一种;n为聚合度;

[0038] 所述聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物的数均分子量为5万~15万。

[0039] 本发明提供的生物可降解的医用手术防粘连膜以包含聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物的聚合物材料为原料加工而成,其柔韧性和生物相容性良好,降解性质可控,可以复合多种药物后使用,能够满足临床上的多种需求。

[0040] 在本发明中,所述聚合物材料包含聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物,优选包含30%~99.99%的聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物,更优选包含70%~99.99%的聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物。

[0041] 所述聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物由聚乙二醇类聚合物与丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯经共聚反应制成。

[0042] 在本发明中,所述聚乙二醇类聚合物为聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物提供亲水性、柔韧性的聚乙二醇链段。所述聚乙二醇类聚合物具有式(I)结构,可以是双端羟基的聚乙二醇,也可以是一端被修饰改性的聚乙二醇。其中R可以是羟基,也可以是甲基、乙基、丙基或异丙基等惰性基团,还可以是氨基、丙烯基、丙炔基、巯基、羧基或叠氮基等活性基团,这些基团的分子量小于500,最佳小于200;R优选为羟基、甲基或乙基。

[0043] 当 R 是羟基时, 对应生物可降解的防粘连膜的原料为聚酯 - 聚乙二醇 - 聚酯的三嵌段聚合物; 当 R 是甲基、乙基、丙基或异丙基等惰性基团时, 对应生物可降解的防粘连膜的原料为惰性基团 - 聚乙二醇 - 聚酯的两嵌段聚合物; 当 R 是氨基、丙烯基、丙炔基、巯基、羧基或叠氮基等活性基团时, 对应生物可降解的防粘连膜的原料为活性基团 - 聚乙二醇 - 聚酯的两嵌段聚合物, 聚合物的活性基团可以键合药物或其他功能性分子。

[0044] 其中 n 为聚合度; 所述聚乙二醇类聚合物的数均分子量优选为 1000~15000, 更优选为 2000~10000。

[0045] 聚乙二醇具有很多的优点, 可以溶于水, 无毒、免疫原性低, 其生物相容性已经通过美国食品药品管理局(FDA)认证; 分子量分布宽, 从几百到数十万, 选择余地大; 能最小化蛋白吸附和减少细胞非特异性吸附; 可以将聚乙二醇许多优良性能赋予修饰后的聚合物材料。

[0046] 本发明通过聚乙二醇类聚合物对聚酯防粘连材料进行共聚改性, 不但能增加聚酯材料的亲水性, 可以有效地控制材料的降解时间, 而且增加了聚酯材料的柔韧性, 即在聚酯材料中共聚亲水性的聚乙二醇类聚合物, 可以有效地解决单纯聚酯材料柔韧性和抗冲击性差的缺点, 使柔韧性和生物相容性良好, 而且可调节与组织的粘附性, 具有一定的抗拉强度。所述聚乙二醇类聚合物优选为所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的 1wt%~12.5wt%, 更优选为 5wt%~10wt%, 更利于改善聚合物材料的亲水性和柔韧性等性能。

[0047] 在本发明中, 所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的聚酯疏水链段由丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯共聚制得。由于材料中含有降解时间较快的乙交酯成分, 防粘连膜产品的降解时间可以加快, 并且可以通过调节乙交酯的比例有效地调控防粘连膜产品的降解时间, 调控范围更宽。因此, 本发明能通过乙交酯和聚乙二醇类聚合物的双重作用, 使制备的防粘连膜较同类产品具有更好的降解可控性, 从而满足临床上的多种需求。

[0048] 所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的聚酯可以是丙交酯 - 乙交酯共聚物, 也可以是 ϵ -己内酯 - 乙交酯共聚物, 还可以是丙交酯 - 乙交酯 - ϵ -己内酯三元共聚物。这里的共聚物可以是无规共聚物、交替共聚物或者嵌段共聚物, 本发明对此并无特殊限制。

[0049] 所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物优选为聚乙二醇类聚合物 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物, 所述丙交酯与乙交酯的摩尔比优选为 60~95:40~5, 更优选为 65~85:35~15; 所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物优选为聚乙二醇类聚合物 - 聚 ϵ -己内酯乙交酯嵌段共聚物, 所述乙交酯与 ϵ -己内酯的摩尔比优选为 0.05~0.3:1, 更优选为 0.1~0.2:1。在防粘连材料的聚酯链段中, 可以根据需要调整乙交酯的含量, 有效控制材料的降解速率。

[0050] 本发明对由上述原料制备聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的生产方法没有特殊限制, 优选以聚乙二醇类聚合物引发丙交酯、乙交酯或 ϵ -己内酯催化开环进行聚合反应。所述聚合反应可以是在甲苯或二甲苯等溶剂中进行的溶液聚合, 也可以是在无溶剂状态下进行的本体聚合; 所述聚合反应的温度优选控制在 90℃~180℃, 更优选控制在 100℃~150℃。所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的数均分子量为 5 万~15 万, 优选为 6 万~12 万, 便于加工和保证性能。

[0051] 在本发明中, 所述聚合物材料优选包含 0.01%~70% 的其他组分, 更优选包含

0.01%~30% 的其他组分,所述其他组分可以是药物、生物可降解聚合物、可吸收无机物和可降解金属中的一种或多种。所述生物可降解聚合物如聚 ϵ -己内酯、聚乙二醇、聚乙交酯和壳聚糖等,以及它们两种或多种的无规共聚物或接枝共聚物;所述可吸收无机物如生物陶瓷和生物玻璃等;所述可降解金属如铝和镁等;所述药物如消炎、镇痛、生长因子、抗癌药物或者其他促进组织生长的药物。

[0052] 由于本发明提供的防粘连膜的原料均为药物控释的良好载体,在药物的输送和控制方面已有很好的应用,可以根据需要在防粘连膜上负载消炎、镇痛、生长因子和抗癌药物等其他组分,应用效果更佳。

[0053] 本发明提供的防粘连膜由所述聚合物材料经成膜制成,优选由所述聚合物材料溶于二氯甲烷或氯仿经成膜制成,所述成膜的方式优选为浇铸法,本发明对所述浇铸法没有特殊限制,如将所述聚合物材料按照需要的浓度配制二氯甲烷溶液,浇铸于标准模具中成膜,再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌,得到防粘连膜样品。

[0054] 在本发明中,所述医用手术防粘连膜为无色透明状,厚度优选为 10 μm ~300 μm ,更优选为 10 μm ~100 μm ,通过对膜厚度、规格和降解时间的调节,其能用作各种外科手术中的防粘连膜,可具体应用于预防手术后的肠粘连、腹腔粘连、肌腱粘连、输卵管粘连或输尿管粘连等。

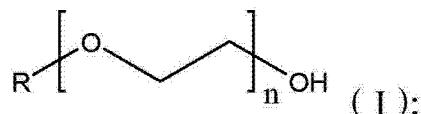
[0055] 本发明还提供了一种生物可降解的医用手术防粘连膜的制备方法,包括以下步骤:

[0056] 将聚乙二醇类聚合物与丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯进行共聚反应,得到数均分子量为 5 万~15 万的聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物;

[0057] 将所述聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物进行成膜,得到生物可降解的医用手术防粘连膜;

[0058] 所述聚乙二醇类聚合物如式(I)所示:

[0059]



[0060] 其中,R 选自羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氨基、丙烯基、丙炔基、巯基、羧基和叠氮基中的任一种;n 为聚合度。

[0061] 本发明首先将式(I)所示的聚乙二醇类聚合物与丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯混合,优选在催化剂的作用下进行共聚反应,得到聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物。

[0062] 本发明以具有式(I)结构的聚乙二醇类聚合物为原料,在聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物中引入聚乙二醇链段,即在聚酯材料中增加这种亲水性、柔韧性的链段,能增加材料的亲水性和柔韧性,并可以有效地控制材料的降解时间。

[0063] 所述聚乙二醇类聚合物优选为所述聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物的 1wt%~12.5wt%,更优选为 5wt%~10wt%,更利于改善聚合物材料的亲水性和柔韧性等性能。所述聚乙二醇类聚合物的其他内容如前文所述,在此不再一一赘述。

[0064] 本发明以丙交酯和 ϵ -己内酯中的至少一种以及乙交酯为原料,为聚乙二醇类聚

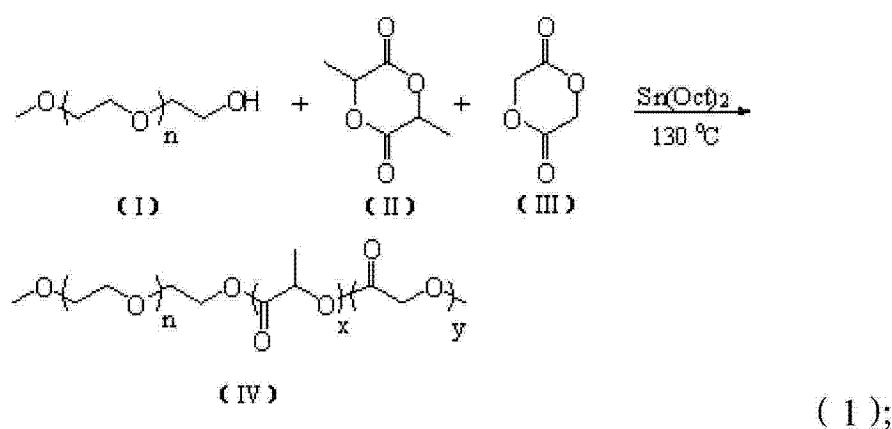
合物 - 聚酯嵌段共聚物提供聚酯疏水链段。本发明对所述丙交酯、 ϵ -己内酯和乙交酯没有特殊限制，优选采用新蒸的 ϵ -己内酯，干扰反应的因素较少。在本发明中，由于材料中含有降解时间较快的乙交酯成分，防粘连膜产品的降解时间可以加快。

[0065] 并且，当所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物为聚乙二醇类聚合物 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物时，所述丙交酯与乙交酯的摩尔比优选为 60~95:40~5，更优选为 65~85:35~15；当所述聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物为聚乙二醇类聚合物 - 聚 ϵ -己内酯乙交酯嵌段共聚物时，所述乙交酯与 ϵ -己内酯的摩尔比优选为 0.05~0.3:1，更优选为 0.1~0.2:1。即，本发明可以通过调节乙交酯的比例，有效地调控防粘连膜产品的降解时间，且调控范围更宽。因此，本发明能通过乙交酯和聚乙二醇类聚合物的双重调控，使制备的防粘连膜具有更好的降解可控性，具有明显的优势，从而满足临床上的多种需求。

[0066] 本发明优选将上述原料在催化剂的作用下进行共聚反应，所述催化剂优选为锡类催化剂，如锡粉、氯化亚锡和辛酸亚锡($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)等，更优选为辛酸亚锡，其综合效果更有优势；所述催化剂的用量为本领域熟知的催化剂量，如为原料用量的 0.1%~5%；所述共聚反应的温度优选为 90°C~180°C，更优选为 100°C~150°C；所述共聚反应的时间优选为 12h~48h，更优选为 24h~28h；反应得到的聚乙二醇类聚合物 - 聚酯嵌段共聚物的数均分子量为 5 万~15 万，优选为 6 万~12 万，便于加工和保证性能。

[0067] 本发明一个实施例的合成路线如式(1)所示：

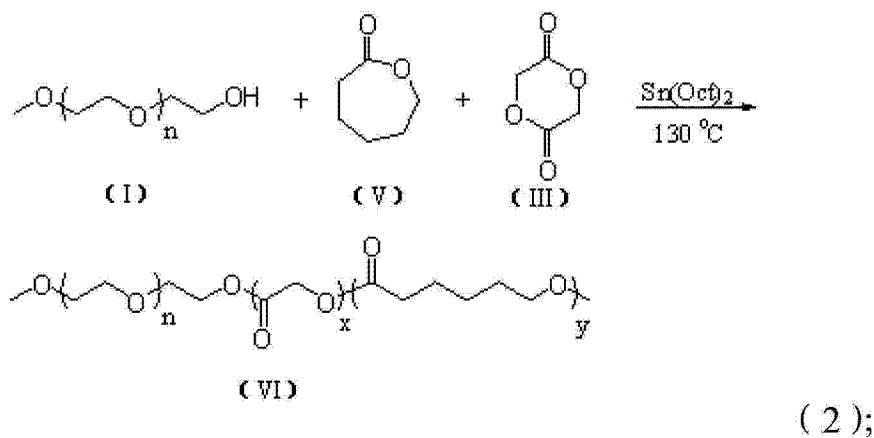
[0068]



[0069] 其中，式(I)为聚乙二醇类聚合物，R 为甲基，即为聚乙二醇单甲醚(MPEG)；式(II)为丙交酯；式(III)为乙交酯；式(IV)为聚乙二醇单甲醚 - 聚丙交酯乙交酯(MPEG-PLGA)嵌段共聚物；n、x 和 y 均为聚合度。

[0070] 本发明另一个实施例的合成路线如式(2)所示：

[0071]



[0072] 其中，式(V)为 ϵ -己内酯；式(VI)为聚乙二醇单甲醚-聚 ϵ -己内酯乙交酯(MPEG-PCGA)嵌段共聚物。

[0073] 在进行共聚反应之前，本发明优选对所述聚乙二醇类聚合物进行真空干燥，除去水分。所述真空干燥的温度优选为110℃~130℃；所述真空干燥的时间优选为4h~6h。为确保除去水分等干扰，本发明优选在氮气环境下加入酯类原料，并优选继续进行真空干燥6h~7h，然后在催化剂的作用下进行共聚反应。

[0074] 共聚反应完成后，得到粗产品，再将其溶于氯仿中，慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物。

[0075] 得到聚合产物后，优选将包含所述聚合产物的聚合物材料溶于二氯甲烷或氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，得到生物可降解的医用手术防粘连膜。

[0076] 在本发明中，所述聚合物材料包含聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物，优选包含30%~99.99%的聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物，更优选包含70%~99.99%的聚乙二醇类聚合物-聚酯嵌段共聚物。

[0077] 由于本发明提供的防粘连膜的原料均为药物控释的良好载体，在药物的输送和控制方面已有很好的应用，可以根据需要在防粘连膜上负载消炎、镇痛、生长因子和抗癌药物等其他组分，应用效果更佳。因此，所述聚合物材料优选包含0.01%~70%的其他组分，更优选包含0.01%~30%的其他组分，所述其他组分可以是药物、生物可降解聚合物、可吸收无机物和可降解金属中的一种或多种。所述生物可降解聚合物如聚 ϵ -己内酯、聚乙二醇、聚乙交酯和壳聚糖等，以及它们两种或多种的无规共聚物或接枝共聚物；所述可吸收无机物如生物陶瓷和生物玻璃等；所述可降解金属如铝和镁等；所述药物如消炎、镇痛、生长因子、抗癌药物或者其他促进组织生长的药物。

[0078] 在本发明的一个实施例中，将得到的聚合产物溶于氯仿或二氯甲烷中，然后加入其他组分，搅拌混合后进行成膜，得到负载有其他组分的防粘连膜产品。

[0079] 本发明对所述氯仿或二氯甲烷没有特殊限制，能使聚合物材料完全溶解即可。在本发明中，所述成膜的方式优选为浇铸法。所述浇铸法为本领域技术人员熟知的技术手段，如将所述聚合物材料按照需要的浓度配制二氯甲烷溶液，浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到防粘连膜样品。所述医用手术防粘连膜为无色透明状，厚度优选为10μm~300μm，更优选为10μm~100μm，通过对膜厚度、规格和降解时间的调节，其能用作各种外科手术中的防粘连膜。

[0080] 得到防粘连膜后，本发明对其进行力学性能、物理性能、降解性能、医学性能和防

粘连效果等测试。测试结果表明，本发明提供的生物可降解的医用手术防粘连膜柔韧性良好，具有一定的抗拉强度，且降解时间更好调控，利于应用于各种外科手术中。

[0081] 为了进一步理解本发明，下面结合实施例对本发明提供的生物可降解的医用手术防粘连膜及其制备方法进行具体描述。

[0082] 实施例 1

[0083] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 25g 分子量为 5000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG)，置于油浴中加热至 120℃ 进行真空干燥，5 小时后，将体系降至室温，然后在氮气环境下加入 416g 丙交酯(LA) 和 59g 乙交酯(GA)，在温度为 110℃ 的条件下继续真空干燥，6 小时后，加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃ 进行共聚反应，聚合 24 小时后，得到粗产品；

[0084] 将得到的粗产品溶于氯仿中，再慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物，其数均分子量为 10 万，LA/GA=85/15；

[0085] 将得到的聚合产物溶于氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品，其厚度为 52 μ m。

[0086] 实施例 2

[0087] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 25g 分子量为 5000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG)，置于油浴中加热至 120℃ 进行真空干燥，5 小时后，将体系降至室温，然后在氮气环境下加入 374g 丙交酯(LA) 和 101g 乙交酯(GA)，在温度为 110℃ 的条件下继续真空干燥，6 小时后，加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃ 进行共聚反应，聚合 24 小时后，得到粗产品；

[0088] 将得到的粗产品溶于氯仿中，再慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物，其数均分子量为 10 万，LA/GA=75/25；

[0089] 将得到的聚合产物溶于氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品，其厚度为 49 μ m。

[0090] 实施例 3

[0091] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 25g 分子量为 5000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG)，置于油浴中加热至 120℃ 进行真空干燥，5 小时后，将体系降至室温，然后在氮气环境下加入 331g 丙交酯(LA) 和 144g 乙交酯(GA)，在温度为 110℃ 的条件下继续真空干燥，6 小时后，加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃ 进行共聚反应，聚合 24 小时后，得到粗产品；

[0092] 将得到的粗产品溶于氯仿中，再慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物，其数均分子量为 10 万，LA/GA=65/35；

[0093] 将得到的聚合产物溶于氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品，其厚度为 52 μ m。

[0094] 实施例 4

[0095] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 10g 分子量为 2000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG)，置于油

浴中加热至 120℃进行真空干燥,5 小时后,将体系降至室温,然后在氮气环境下加入 429g 丙交酯(LA) 和 61g 乙交酯(GA),在温度为 110℃的条件下继续真空干燥,6 小时后,加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃进行共聚反应,聚合 24 小时后,得到粗产品;

[0096] 将得到的粗产品溶于氯仿中,再慢慢倒入乙醇中进行沉降,滤去清液,经真空干燥后,得到白色固体聚合产物,即聚乙二醇 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物,其数均分子量为 10 万, LA/GA=85/15 ;

[0097] 将得到的聚合产物溶于氯仿中,经充分溶解后,小心浇铸于标准模具中成膜,再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌,得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品。

[0098] 实施例 5

[0099] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 25g 分子量为 5000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG),置于油浴中加热至 120℃进行真空干燥,5 小时后,将体系降至室温,然后在氮气环境下加入 416g 丙交酯(LA) 和 59g 乙交酯(GA),在温度为 110℃的条件下继续真空干燥,6 小时后,加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃进行共聚反应,聚合 24 小时后,得到粗产品;

[0100] 将得到的粗产品溶于二氯甲烷中,再慢慢倒入乙醇中进行沉降,滤去清液,经真空干燥后,得到白色固体聚合产物,即聚乙二醇 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物,其数均分子量为 10 万, LA/GA=85/15 ;

[0101] 将得到的聚合产物溶于氯仿中,经充分溶解后,小心浇铸于标准模具中成膜,再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌,得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品。

[0102] 实施例 6

[0103] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 50g 分子量为 10000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG),置于油浴中加热至 120℃进行真空干燥,5 小时后,将体系降至室温,然后在氮气环境下加入 394g 丙交酯(LA) 和 56g 乙交酯(GA),在温度为 110℃的条件下继续真空干燥,6 小时后,加入催化剂量的辛酸亚锡于 130℃进行共聚反应,聚合 24 小时后,得到粗产品;

[0104] 将得到的粗产品溶于氯仿中,再慢慢倒入乙醇中进行沉降,滤去清液,经真空干燥后,得到白色固体聚合产物,即聚乙二醇 - 聚丙交酯乙交酯嵌段共聚物,其数均分子量为 10 万, LA/GA=85/15 ;

[0105] 将得到的聚合产物溶于氯仿中,经充分溶解后,小心浇铸于标准模具中成膜,再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌,得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品。

[0106] 实施例 7

[0107] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 20g 分子量为 2000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG),置于油浴中加热至 120℃进行真空干燥,5 小时后,将体系降至室温,然后在氮气环境下加入 40g 乙交酯(GA),在温度为 60℃的条件下继续真空干燥,6 小时后,加入新蒸的 440g ϵ -己内酯(ϵ -CL) 和催化剂量的辛酸亚锡于 130℃进行共聚反应,聚合 24 小时后,得到粗产品;

[0108] 将得到的粗产品溶于氯仿中,再慢慢倒入乙醇中进行沉降,滤去清液,经真空干燥后,得到白色固体聚合产物,即聚乙二醇 - 聚 ϵ -己内酯乙交酯嵌段共聚物,其数均分子量为 5 万;

[0109] 将得到的聚合产物溶于氯仿中,经充分溶解后,小心浇铸于标准模具中成膜,再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌,得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品。

[0110] 实施例 8

[0111] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 25g 分子量为 5000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG)，置于油浴中加热至 120℃ 进行真空干燥，5 小时后，将体系降至室温，然后在氮气环境下加入 69g 乙交酯(GA)，在温度为 60℃ 的条件下继续真空干燥，6 小时后，加入新蒸的 406g ε - 己内酯(ε -CL) 和催化剂量的辛酸亚锡于 130℃ 进行共聚反应，聚合 24 小时后，得到粗产品；

[0112] 将得到的粗产品溶于氯仿中，再慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇 - 聚 ε - 己内酯乙交酯嵌段共聚物，其数均分子量为 10 万；

[0113] 将得到的聚合产物溶于氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品。

[0114] 实施例 9

[0115] 在 1000mL 圆底烧瓶中加入 40g 分子量为 10000 的聚乙二醇单甲醚(MPEG)，置于油浴中加热至 120℃ 进行真空干燥，5 小时后，将体系降至室温，然后在氮气环境下加入 120g 乙交酯(GA)，在温度为 60℃ 的条件下继续真空干燥，6 小时后，加入新蒸的 440g ε - 己内酯(ε -CL) 和催化剂量的辛酸亚锡于 130℃ 进行共聚反应，聚合 24 小时后，得到粗产品；

[0116] 将得到的粗产品溶于氯仿中，再慢慢倒入乙醇中进行沉降，滤去清液，经真空干燥后，得到白色固体聚合产物，即聚乙二醇 - 聚 ε - 己内酯乙交酯嵌段共聚物，其数均分子量为 15 万；

[0117] 将得到的聚合产物溶于氯仿中，经充分溶解后，小心浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到生物可降解的医用手术防粘连膜产品。

[0118] 实施例 10

[0119] 将实施例 1~9 得到的聚合产物溶于二氯甲烷中，加入浓度为 1%~2% 的消炎药布洛芬，搅拌混合约 3 小时后，浇铸于标准模具中成膜，再依次经干燥、平整、裁剪、包装和灭菌，得到负载有消炎药物的生物可降解的医用手术防粘连膜产品。

[0120] 实施例 11

[0121] (1)、对实施例 1~3 制备的防粘连膜产品进行压片处理，制成哑铃型样条，通过万能试验机进行拉伸强度和断裂伸长率测试。测试结果参见表 1，表 1 为本发明实施例 1~3 制备的防粘连膜产品的拉伸强度和断裂伸长率结果。

[0122] 表 1 本发明实施例 1~3 制备的防粘连膜的拉伸强度和断裂伸长率结果

[0123]

实施例	丙交酯/乙交酯	膜厚 (μm)	拉伸强度 (N/mm ²)	断裂伸长率 (%)
1	85/15	52	31.0	285
2	75/25	49	35.5	350
3	65/35	52	39.6	447

[0124] 由表 1 可知，本发明实施例 1~3 制备的防粘连产品柔韧性良好，具有一定的抗拉强度。

[0125] 另通过核磁、气相色谱和元素分析对实施例 1~3 制备的防粘连膜产品进行物理性

能测试,测试结果显示,本发明实施例 1~3 制备的防粘连膜产品的溶剂残留量< 0.03%,水分残留量< 0.3%,锡残留量< 60ppm,单体残留量< 0.1%。

[0126] (2)、对实施例 1~6 制备的防粘连膜产品进行降解实验,根据创面纤维蛋白的渗出和创面的修复时间确定降解时间。结果显示,本发明实施例制备的防粘连膜产品控制物理屏蔽作用的消失不少于四周时间。

[0127] 对于实施例 1~3 制备的防粘连膜产品,随着乙交酯单体比例的增加,所述防粘连产品的降解时间随之变短,表明可以通过调节聚合物产品中丙交酯和乙交酯比例来控制降解时间。对于实施例 4~6 制备的防粘连膜产品,随着聚乙二醇链段含量的增加,所述防粘连膜产品的降解时间变短,表明调节聚合物中聚乙二醇链段的比例,可以控制降解时间。由此可知,本发明提供的防粘连膜具有良好的降解可控性。

[0128] (3)、采用实施例 1 制备的防粘连膜,经灭菌后进行动物实验,实验动物模型采用新西兰兔的腹壁 - 盲肠损伤模型。

[0129] 将麻醉后的新西兰兔沿中心线切开腹腔,在右侧腹腔内壁距离切口 1 厘米位置处,切去一块 3 厘米 × 4 厘米见方的腹壁肌肉,创面深度约 1 毫米,然后将对应位置的盲肠用手术刷摩擦,使粘膜破坏至渗血。

[0130] 将所述防粘连膜缠绕至磨损的盲肠上,边缘用缝合线缝合。将磨损的盲肠与邻近组织隔离开,而对照组动物的创面不加处理,手术完成后缝合腹腔肌肉和皮肤。将动物正常饲养一个月后处死,打开腹腔检查粘连情况。

[0131] 实验结果显示,对照组的动物的腹腔和盲肠存在严重粘连,而使用所述防粘连膜的动物的腹壁和盲肠间没有发生粘连,创面愈合良好,所述防粘连膜大部分已经被降解吸收。表明本发明制备的防粘连膜能够有效抑制术后粘连的发生,且生物相容性良好,不影响创面的生长愈合。

[0132] (4) 对实施例 1~9 制备的防粘连膜进行医学性能测试,测试方法和结果参见表 2,表 2 为本发明实施例 1~9 制备的防粘连膜的医学性能测试结果。

[0133] 表 2 本发明实施例 1~9 制备的防粘连膜的医学性能测试结果

[0134]

测试项目	测试结果	测试方法
细菌测试	无菌	GB/T14233.2-2005
细胞毒性	< I 级	GB/T14233.2-2005
皮内刺激性	无皮内刺激	GB/T16886.10-2005
致敏性	无致敏性	GB/T16886.10-2005
急性全身毒性	无明显差异	GB/T16886.11-1997

[0135] 由表 2 可知,本发明制备的防粘连膜的医学性能良好。

[0136] 另对实施例 1 制备的共聚物进行不同浓度的细胞毒性实验,实验结果参见图 1,图 1 为本发明实施例 1 制备的共聚物不同浓度的细胞毒性实验结果。由图 1 可知,所述共聚物具有良好的生物相容性。

[0137] 由以上实施例可知,本发明提供的防粘连膜具有较好的柔韧性和降解可控性,综

合性质优异,能满足临床上的多种需求。

[0138] 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

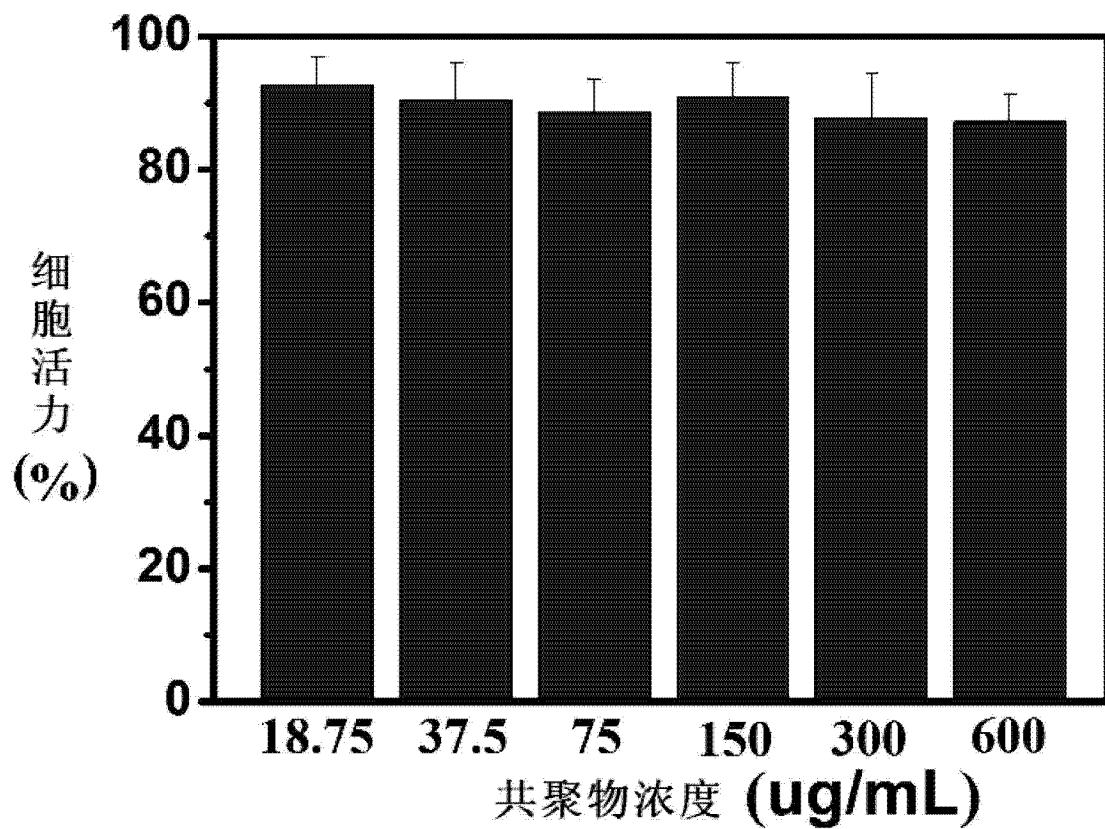


图 1